UNIVERSITE DE BORDEAUX II

Unités d'Enseignement et de Recherche
des Sciences Médicales

Année 1977 Thèse N° 285

Surveillance et thérapeutique des suites de Môle hydatiforme

Thèse pour le Doctorat en Médecine

Diplome d'Etat

présentée et soutenue publiquement
le 11 Juillet 1977

par Danielle HENRY

Née le 27 Mars 1947 à BEGLES (Gironde)

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

M. J.P. DUBECQ, Professeur — Président

M. J. SOUMIREU-MOURAT, Professeur
M. C. BERAUD, Professeur
M. G. FAUGÈRE, Agrégé libre
M. A. RUFFIÉ, Assistant
— Juges

UNIVERSITE DE BORDEAUX II

Unités d'Enseignement et de Recherche
des Sciences Médicales

Année 1977

Thèse N° 285

Surveillance et thérapeutique des suites de Môle hydatiforme

Thèse pour le Doctorat en Médecine

Diplome d'Etat

présentée et soutenue publiquement
le 11 Juillet 1977

par Danielle HENRY

Née le 27 Mars 1947 à BEGLES (Gironde)

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

M. J.P. DUBECQ, Professeur — Président

M. J. SOUMIREU-MOURAT, Professeur
M. C. BERAUD, Professeur
M. G. FAUGÈRE, Agrégé libre
M. A. RUFFIÉ, Assistant
— Juges

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A MON EPOUX

A MA FAMILLE

A NOS MAITRES

Au Docteur J.J. LENG

Maître de Conférence Agrégé,
gynécologie obstétrique.
Gynécologue-accoucheur des Hôpitaux.
Research Fellow-Medical College of
Georgia (U.S.A.).

Pédagogue critique, vous nous donnez le goût de l'effort et nous apprenez à combattre la facilité.

A NOS JUGES

Monsieur le Docteur A. RUFFIE

Assistant de l'Université de BORDEAUX II.

Inspirateur enthousiaste, nous guidant avec patience, vous nous avez permis de mener à bien cette étude.

Monsieur le Docteur G. FAUGERE

Agrégé libre d'obstétrique et gynécologie.
Officier des Palmes Académiques.

Que nous remercions d'avoir bien voulu accepter de siéger à notre jury de thèse.

Monsieur le Professeur C. BERAUD

Professeur titulaire d'hépathologie et gastro-enterologie.
Médecin des Hôpitaux, Chef de Service.
Chevalier des Palmes Académiques.

En nous accueillant dans votre service, vous nous avez toujours montré qu'humanité et bienveillance sont complémentaires de savoir et connaissance.

Monsieur le Professeur J. SOUMIREU-MOURAT

Professeur sans chaire de gynécologie obstétrique
Gynécologue-Accoucheur des Hôpitaux, Chef de Service.

Qu'il trouve ici l'expression de notre respectueuse gratitude.

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur J.P. DUBECQ

Professeur titulaire de clinique d'Accouchements.
Gynécolcgue-Accoucheur des Hôpitaux, Chef de Service.

Etre de vos élèves nous a fait comprendre la morale de J. de La Fontaine "Plus fait douceur que violence".

Vous nous avez fait l'honneur de bien vouloir présider notre jury de thèse.

Nous vous prions d'accepter le témoignage de notre respectueuse reconnaissance.

Surveillance et thérapeutique des suites de Môle hydatiforme

INTRODUCTION

La maladie trophoblastique est de nouveau un sujet d'intérêt par l'attention que lui porte le clinicien, l'immunologiste, le biologiste, le thérapeute.

Le choriocarcinome gestationnel est la première tumeur humaine a être guérie par la chimiothérapie. Le développement du trophoblaste au sein de l'organisme maternel pose des problèmes immunologiques en particulier dans le domaine de l'histocompatibilité. L'attitude thérapeutique en présence de cette pathologie a toujours été difficile à codifier du fait de la rareté de cette affection. Il en résulte une controverse à propos du traitement et de la surveillance des grossesses molaires.

Dans notre travail nous envisagerons les problèmes biologiques posés lors de la surveillance des malades ayant présenté cette affection.

Le dosage des gonadotrophines permet de suspecter une évolution maligne.

Le titrage immunologique de l'hormone chorionique gonadotrope à des taux faibles nous a permis d'assurer cette surveillance. Cette technique augmente considérablement la sensibilité de détection et assure le dépistage précoce d'une dégénérescence môlaire et la surveillance de son traitement.

Le présent travail a été réalisé dans le service de clinique d'accouchement de BORDEAUX PELLEGRIN.

Les observations recueillies concernent des patientes examinées au cours des années 1974-1975-1976.

Le plan adopté est le suivant :

P L A N

INTRODUCTION :

CHAPITRE I :

A) Grossesse môlaire - Diagnostic - Evolution.

B) Surveillance - Traitement.

CHAPITRE II :

A) Notre protocole - Méthode biologique de surveillance.

B) Cas cliniques.

C) Résultats - Discussions.

CONCLUSION

CHAPITRE I

A) GROSSESSE MOLAIRE - DIAGNOSTIC - EVOLUTION :

I Définition :

a) anatomie et physiopathologie

Aspect macroscopique
Aspect microscopique
Conséquences physiopathologique

b) Signes cliniques :

Syndrome hémorragique
Syndrome toxique
Examen gynécologique

c) Biologie :

Structure d'HCG
Métabolisme et effets physiologiques.

II Diagnostic :

a) Techniques utilisées

L'echographie
Dosage de la gonadotrophine :

. méthode biologique
. méthode immunologique
. méthode radio-immunologiqu

Dosage d'HCS

b) Apport des techniques paracliniques

III Evolution :

a) Immédiate

b) Ultérieure

. guérison
. évolution maligne

B) SURVEILLANCE - TRAITEMENT

I Surveillance :

a) Surveillance clinique

b) Surveillance paraclinique

dosage d'HCG
radiographie du thorax
autres examens

II Traitement :

a) Indication du traitement

Chimiothérapie sélective
Chimiothérapie systématique
Chirurgie
Immunothérapie
Physiothérapie

b) Moyens thérapeutiques

Méthotrexate
Autres cytostatiques
Chirurgie

c) Critères d'efficacité et de guérison

durée et contrôle du traitement.

d) Problèmes rencontrés au cours de la surveillance

C) CONCLUSION

CHAPITRE I

****

A) GROSSESSE MOLAIRE - DIAGNOSTIC - EVOLUTION

I - Définition

La grossesse môlaire ou môle hydatiforme est une tumeur placentaire due à une évolution dystrophique, proliférative et hypersécrétante des villosités choriales.

a) Anatomie et Physio-pathologie

- Aspect macroscopique :

La môle se présente comme des villosités kystiques dont la confluence donne un aspect en grappes de raisin, en frai de grenouille. La dégénérescence peut être totale ou partielle ou il peut s'agir d'une môle embryonnée.

- Aspect microscopique :

Il existe une prolifération du cyto et du syncitiotrophoblaste ; elle est généralement limitée, mais l'envahissement du tissu maternel et la pénétration des lacs sanguins est possible. Ceci explique l'existence de môle interstitielle, dissecante, perforante, maligne, de l'essaimage à distance par voie veineuse.

On observe une rareté ou une absence des vaisseaux de l'axe chorial, une dégénérescence hydropique du stroma avec formation de lacunes qui confluent en vésicules.

- Conséquences physiopathologiques :

Cette prolifération de cellules choriales entraine une hypersécrétion d'H.C.G. On trouve alors, dans la grande majorité des cas, des taux supérieurs à ceux rencontrés lors d'une grossesse normale. La grande quantité de gonadotrophine explique les modifications ovariennes fréquemment observées, caractérisées par la formation de kystes lutéiniques unis ou bilatéraux qui régressent spontanément après l'élimination de la môle.

b) Signes cliniques

Ils sont nombreux, inconstants et non spécifiques. C'est une grossesse qui semble mal débuter. La môle hydatiforme se révèle généralement vers le 3 à 4^{e} mois de la gestation, parfois plutôt, par :

- Un syndrome hémorragique :

Les métrorragies constituent souvent le symptôme révélateur. Elles sont spontanées, intermittentes, ou bien il s'agit d'un suintement continu de sang plus ou moin rouge mêlé de caillots. L'évolution est capricieuse. Elles persistent malgré le repos et le traitement hormonal. Leur répétition et leur abondance posent parfois un problème vital.

- Un syndrome toxique : plus ou moins marqué suivant les cas, il peut s'agir :

. D'une simple augmentation des signes sympathiques de grossesse (sialhorrée, nausées).

. De vomissements graves, incoercibles, persistants après le premier trimestre de la grossesse, rebelles au traitement symptômatique.

. De signes d'atteinte rénale : avec oedèmes, oligurie, albuminurie anormalement précoce

. D'atteinte grave de l'état général avec signes d'insuffisance hépatique et rénale

- L'examen gynécologique découvre :

. Un utérus plus gros que ne le voudrait l'âge présumé de la grossesse ou bien plus petit pouvant être d'une taille variable d'un examen à l'autre

. Le segment inférieur apparait trop rempli

. Parfois on perçoit des kystes ovariens unis ou bilatéraux.

. Absence de signes foetaux (ballottement foetal, bruit du coeur aux ultra-sons après la onzième semaine).

. Découverte de vésicules lors d'un examen au spéculum.

c) Biologie

Nous avons vu que la prolifération trophoblastique entraine une sécrétion abondante d'H.C.G. qui inonde l'organisme maternel. Cette gonadotrophine secrétée par la môle est structuralement identique ou du moins très proche de l'H.C.G. normal puisqu'elle se révèle identique sur le plan biologique et immunologique

- Structure de H.C.G.

C'est une glucoprotéine produite par le trophoblaste (essentiellement par le syncithiotrophoblaste semble t'il) pendant la grossesse et la maladie trophoblastique.

Poids moléculaire = 30 000

Les 4 hormones TSH, FSH, LH et HCG sont constituées sur le même modèle.

Deux sous-unités α et β non identiques unies par des liaisons non covalentes -39-

Les sous-unités α sont presque identiques ;

Les sous-unités β ne le sont pas.

	TSH	FSH	LH	HCG
α	α	α	α	α
β	β^T	β^F	β^L	β^C

Les caractéristiques de l'espèce sont portées par la sous-unité α ; la sous-unité β est responsable du type d'activité biologique mais, sans la sous-unité α , elle est sans action.

LH et HCG sont très voisines au point qu'on ne peut différencier leur activité biologique et immunologique dans la molécule entière. Néanmoins les sous-unités β sont quelque peu différentes : H.C.G. β a 147 amino-acides et 5 groupes oligo-saccharides. L.H. β a 115 amino-acides et un seul groupe oligo-saccharide.

La parenté entre les sous-unités α et les sous-unités β des deux hormones explique que les méthodes biologiques et immunologiques classiques n'ont pas permis de les différencier.

- Métabolisme et effets physiologiques :

. La gonadotrophine est sécrétée :

- par le placenta pendant la grossesse

- par les tumeurs trophoblastiques qui sécrètent des gonadotrophines très semblables à H.C.G. -15-, môles hydatiformes, choriocarcinomes testiculaires ou extra-génitaux y compris pulmonaires, chorioépithéliomes des testicules et de l'utérus.

. Sa demi-vie est courte de l'ordre de quelques heures. Elle se lie à une protéine (globuline) dans le plasma pour disparaitre rapidement et être éliminée par simple filtration rénale sans aucune modification.

L'H.C.G. urinaire a des propriétés identiques à l'H.C.G. plasmatique.

. Son action reste encore énigmatique durant les premières semaines de la gestation. H.C.G. maintient la capacité fonctionnelle du corps jaune.

Son action est mal connue dans les derniers mois ; il semble qu'elle agisse sur la formation des estrogènes par le placenta (CEDARD - VARANGOT - YANOTTI 1964), elle agirait sur les surrénales du foetus : son action sur la mère, le foetus, le placenta est encore obscure.

Chez l'animal impubère elle entraîne :

- la formation et le maintien des corps jaunes chez la femelle.

- dans les deux sexes la sécrétion d'hormones stéroïdes.

- son action évoque celle de LH.

Chez la femme, en dehors de la grossesse, H.C.G., à doses suffisantes, transforme le corps jaune en corps pseudo-gestatif. L'association H.C.G. plus F.S.H. provoque l'ovulation.

II - DIAGNOSTIC

Cliniquement suspectée, la grossesse môlaire sera confirmée par les examens complémentaires.

a) Techniques utilisées

- l'échographie bi-dimensionnelle

Le diagnostic de la môle hydatiforme a particulièrement bénéficié de la technique -5-10-17-29-30-38- : pas de battements cardiaques aux ultra-sons, pas d'image de grossesse normale avec ses structures caractéristiques.

L'image échographique de la grossesse môlaire est typique : une cavité utérine remplie d'échos en flocons de neige dispersés plus ou moins régulièrement dans le plan de coupe et retrouvés uniformément partout. Le diagnostic est possible dès la dixième semaine. Lorsque cet examen n'est pas réalisable, ou ne donne pas des images certaines, les dosages biologiques et immunologiques gardent toute leur valeur. Par ailleurs, la surveillance échographique post-môlaire permet de distinguer la reprise d'une prolifération môlaire ou le développement d'une nouvelle grossesse (devant une élévation secondaire des prolans).

- Dosage de la gonadotrophine :

On trouve en général un taux élevé, supérieur à 600 000 UI considéré comme caractéristique, mais un petit nombre de grossesses normales présente des taux élevés.

Le diagnostic de dégénérescence môlaire peut se faire avec une très grande probabilité en tenant compte de deux critères :

. taux de gonadotrophine.
. l'âge de la gestation.

Un taux de prolans très élevé (600 000 UI et plus) après le troisième mois, donc en dehors du pic physiologique d'H.C.G. permet d'affirmer l'existence d'une môle.

Dans 25 % des môles les taux d'H.C.G. sont normaux ou abaissés (JAYLE et GUERIDAIN 1965), donc plus que des dosages isolés, l'allure évolutive de la courbe des gonadotrophines en fonction de l'âge de la grossesse a une valeur diagnostique. Les taux d'H.C.G. au cours d'une grossesse normale atteignent leur maximum vers le 60^{e} à 80^{e} jour, puis ils diminuent et au-delà de la 17^{e} semaine (100 jours) ils restent inférieurs à 11 000 unités internationales par litre. S'il s'agit d'une môle, l'excrétion d'H.C.G. reste élevée ou continue à s'élever, pour l'âge de la grossesse.

Le dosage de la gonadotrophine peut se faire de différentes manières :

- les méthodes biologiques sont les plus anciennement connues et utilisées. Entre 1928, ou ASCHEIM et ZONDECK mettaient en évidence le pouvoir gonadotrope de l'urine et du sérum de femme enceinte, et 1960, les seules méthodes valables pour la détection d'H.C.G. furent les techniques biologiques.

Nous ne citerons que les principales utilisées en clinique pour la détection des prolans.

. Le premier test, celui d'ASCHEIM et ZONDECK en 1927, est basé sur la formation de corps jaunes et de follicules hémorragiques chez les rates et les souris impubères. Cette épreuve est peu spécifique et n'est lisible qu'au bout de quatre jours ; sa sensibilité est de l'ordre de 900 UI par litre du liquide biologique testé.

. FRIEDMAN, 1929, base son test sur le fait que l'injection d'H.C.G. à la lapine vierge provoque, en 48 heures, l'apparition de follicules hémorragiques précédant la formation de corps jaunes. La précision est excellente ; sa sensibilité permet de détecter 600 UI par litre.

. HOGBEN, 1930, a préconisé l'injection d'urine dans le sac lymphatique dorsal du crapaud pour déterminer une ponte ovulaire ; le résultat est obtenu en 24 heures, mais le test manque de sensibilité et nécessite une concentration préalable des urines.

. REIPRICH, 1933, base un test sur la propriété qu'à H.C.G. d'augmenter en 4 heures la vascularisation de l'ovaire de rate impubère. Ce test est d'une grande sensibilité. Il est capable de détecter 75 à 300 UI par litre de liquide biologique injecté. Il a pour inconvénient de nécessiter des souches de rates qui ne présentent pas d'hyperhemie spontanée des ovaires. On utilise la souche WISTAR, la précision de la technique est excellente.

. GALLI MAININI, 1947, utilise la propriété qu'a la gonadotrophine de provoquer la libération des spermatozoïdes chez les batraciens mâles (BUFO ARENARUM). La lecture est effectuée au bout de 3, 4 heures, la sensibilité est de 2 000 à 5000 UI par litre du liquide testé.

. HINGLAIS, 1950, a proposé l'emploi de la Rana Esculenta de 15 à 25 grammes. Cette grenouille mâle est sensible toute l'année, avec simplement une légère baisse de sensibilité avant et après la période d'activité sexuelle (entre avril et juin). La lecture est effectuée 4 heures après l'inoculation. La sensibilité est de 2000 UI par litre de sérum testé.

- Les techniques immunologiques :

Les progrès effectués dans les années 1960 dans le domaine de la purification d'H.C.G. et dans celui des techniques d'immunisation ont permis de détecter la gonadotrophine par des méthodes de dosage immunologique.

Ce sont WIDE et GEMZELL (1960) qui mirent au point le dosage immunologique d'H.C.G. par inhibition de l'hemagglutination. H.C.G. étant doué de propriétés antigèniques ; si on administre à un lapin de la gonadotrophine humaine, il élabore des anticorps antigonadotrophine humaine. La formation de ces anticorps n'est cependant pas spontanée et suppose l'injection de la gonadotrophine en présence de mycobacterium tuberculosis comme adjuvant. On obtient un antisérum de lapin. Les réactifs immunologiques sont tous constitués de trois facteurs :

. la gonadotrophine recherchée ou à doser dans le liquide biologique

. l'antisérum de lapin

. la gonadotrophine pure fixée sur des particules qui peuvent être du latex ou des hématies.

Dans la technique originale de WIDE et GEMZELL il s'agit d'hématies de moutons formolées et tannées qui sont sensibilisées, c'est-à-dire recouvertes d'antigène (H.C.G)

Si on met en présence l'antisérum et le liquide biologique a tester, si ce dernier ne contient pas de gonadotrophine, l'antisérum reste intact, et dans un deuxième temps, lorsque l'on va ajouter une suspension d'hématies recouvertes d'antigène, ces hématies vont réagir avec l'antisérum et rester en suspension dans le liquide (agglutination).

Au contraire si le liquide a tester contient de la gonadotrophine, elle réagira avec l'antisérum dans un premier temps de la réaction, dans un deuxième temps, lorsque l'on ajoute les hématies sensibilisées, la réaction immunologique ayant déjà eu lieu, les hématies vont sédimenter au fond du tube et constituer un anneau ; le test est alors positif. Il existe de nombreux réactifs commercialisés.

La sensibilité de ces tests est considérable sans aucune concentration des urines, en utilisant des volumes minimes, on dispose d'une sensibilité en UI de l'ordre de 300 à 1000 UI par litre. L'avantage de ces réactions est du à :

- leur rapidité (3 heures maximum),
- leur grande sensibilité

et la possibilité de faire des diagnostics précoces.

Ces réactions ne sont valables que dans les urines. Pour ce qui est de la spécificité il n'y a pas de parenté antigénique et pas de réaction croisée avec FSH.

Par contre, la parenté immunologique étroite qui lie L.H. et H.C.G. fait que lorsque les taux sont très faibles on ne sait pas s'ils sont dus ou non à la seule présence de L.H.

Enfin certains facteurs peuvent faussement négativer les réactions immunologiques : ce sont les détergents, la présence de salicylates, les urines riches en bactéries, la présence de sang, les fortes protéinuries.

- Les techniques radio-immunologiques :

Elles dérivent de la précédente, en utilisant également le pouvoir antigénique d'H.C.G. -15-16-33-34-36-39-

Principe :

On utilise la propriété qu'ont les substances biologiquement actives (S), de se lier spécifiquement à d'autres substances (protéines porteuses, anticorps, récepteur cellulaire) qui seront qualifiées de sélecteurs (A)

Cette réaction qui aboutit à la formation d'un complexe obéit à la loi d'action de masse selon l'équilibre $S + A \rightleftharpoons SA$. C'est-à-dire que pour une quantité donnée de sélecteurs, la proportion de substances S qui s'y lie est égale à SA/S et dépendra de la quantité totale de cette substance mise en présence du sélecteur.

Ainsi pour une valeur déterminée de A à chaque valeur de S correspondra une valeur SA/S et inversement.

Ce système est obtenu grâce à un indicateur S^* obtenu en marquant la substance par un isotope radio-actif ; il y a alors compétition entre la substance marquée et la substance non marquée, l'équilibre devient :

$$S^* + A \rightleftharpoons S^*A \quad \text{avec} \quad \frac{S^*A}{S^*} = \frac{SA}{S}$$

$$S \qquad\qquad SA$$

Il suffit ensuite de séparer le complexe formé de la fraction restée libre et de mesurer la radio-activité de l'un ou de l'autre (la radio-activité totale au départ étant connue), pour déterminer le rapport S*A/S*. L'utilisation de quantités connues et progressivement croissantes de la substance S permet de dresser une courbe étalon reliant à chaque rapport S*A/S*, et donc à la radio-activité mesurée, la valeur de S correspondante.

Cette relation n'est pas linéaire et le tracé de la courbe délicat. Le système ayant été étalonné, on ajoutera au réactif $S^* + A \rightleftharpoons S^*A$, la substance S à doser dont la valeur sera trouvée sur la courbe étalon à partir de la radio-activité mesurée après séparation des fractions libres et liées.

Alors que la technique immunochimique est particulièrement adaptée au dosage urinaire, le radio-immunodosage intéresse essentiellement le plasma. Elle est douée d'une grande sensibilité.

Les méthodes biologiques et immunologiques classiques permettent de détecter une quantité d'H.C.G. qui est de l'ordre de quelques centaines ou mieux, quelques dizaines d'unités internationales : la méthode radio-immunologique est mille fois plus sensible et permet donc de détecter des quantités d'H.C.G. qui seront de l'ordre de la milli-unité.

En ce qui concerne sa spécificité jusqu'à une époque récente elle ne permettait pas de différencier H.C.G. et L.H. Depuis peu, l'obtention d'un anticorps spécifique de la fraction β H.C.G. permet de détecter de faibles taux d'H.C.G. en présence de L.H. -46-

- le dosage sérique de l'hormone chorionique somatomammotrope :

Il est réalisé par radio-immunologie -40-

Dans la maladie trophoblastique, la production HCS reste minime. A l'inverse de la gonadotrophine chorionique HCG dont les taux s'élèvent très vite jusqu'à la 9^{e} semaine puis s'effondrent et restent bas à partir de la 18^{e} semaine, HCS augmente progressivement à peu près régulièrement, tout au long de la grossesse, presque jusqu'au terme, moment où la courbe s'infléchit en général. On peut schématiquement cerner le problème :

Si on trouve des taux d'H.C.G. élevés et des taux d'H.C.S. bas, en fonction de l'âge de la grossesse, on suspecte une grossesse môlaire.

Au cours de la surveillance post-môlaire, si H.C.G. remonte et H.C.S. reste bas, il faut penser à une rechute.

Si les taux d'H.C.G. et d'H.C.S. augmentent simultanément, il s'agit alors d'une grossesse normale -45-

Pratiquement, le dosage d'H.C.S. apporte peu de renseignements dans le diagnostic de môle.

b) L'apport des techniques paracliniques sera le suivant :

L'échotomographie apparait comme le moyen le plus rapide et le plus sûr actuellement dans le diagnostic de grossesse môlaire. Les faux négatifs sont rares ; même les aspects môlaires partiels sont bien mis en évidence. Les faux positifs sont donnés par des coupes tangentielles du placenta lorsque l'examen est pratiqué entre la 11^{e} et la 14^{e} semaine, au moment où le sac gestationnel n'est plus visible et où les échos cephaliques le sont encore mal. Lorsqu'il s'agit d'une grossesse gémellaire à cette même période : un myome sous ou intra-muqueux peut donner des images évoquant un placenta môlaire.

L'importance du dosage de la gonadotrophine dans le diagnostic de la maladie trophoblastique est certain mais rencontre des difficultés d'interprétation. Des grossesses normales (grossesses gémellaires, toxémie gravidique) présentent des taux élevés, des grossesses môlaires présentent des taux bas. Plus qu'un dosage isolé, l'allure évolutive du taux de gonadotrophine, en fonction de l'âge de la grossesse apporte des renseignements significatifs.

III - EVOLUTION

a) évolution immédiate :

C'est l'avortement môlaire survenant vers le cinquième mois. Il est spontané, hémorragique, fragmentaire et incomplet, survenant sur un utérus mou et fragilisé. Il faudra toujours intervenir pour le compléter. Un aspect clinique particulier est réalisé par la môle invasive ; la pénétration plus ou moins importante des tissus utérins peut aller jusqu'à la perforation.

b) évolution ultérieure :

- La guérison survient dans la plus grande majorité des cas.

Elle se fait sans séquelles avec une fécondité à venir normale. Dans les jours qui suivent l'évacuation utérine, les examens cliniques répétés apprécient les signes de guérison. Les signes toxiques disparaissent, les métrorragies cessent en une ou deux semaines, l'utérus involue en quelques semaines, puis les kystes ovariens. Les dosages de la gonadotrophine permettent d'apprécier cette guérison. La surveillance se poursuivra pendant une année.

- L'évolution maligne : la possibilité de la maladie trophoblastique d'évoluer vers une môle invasive, ou vers un choriocarcinome, tumeur maligne métastasiante, spontanément mortelle, fait toute la gravité de cette maladie -2-3-. Le risque est diversement apprécié.

5 à 15 % après grossesse môlaire (1000 à 4000 fois plus élevé qu'après une grossesse normale -3-) ce qui justifie une surveillance.

L'anatomie pathologique des débris placentaires ne permet pas de donner un pronostic. Certains éléments semblent péjoratifs : comme l'intensité de la prolifération épithéliale de la villosité -24-25-, la faible réaction de la caduque maternelle, l'absence d'axes mesenchymateux. Mais les arguments histologiques ne permettent pas de trancher.

Les signes cliniques : ils sont beaucoup trop tardifs pour être pris en considération. Il s'agit de métrorragies associées à un utérus augmenté de volume. Précocement, après le curetage, ces signes peuvent ne correspondre qu'à la présence de résidus môlaires. Un deuxième curetage sera pratiqué. Tardivement, ils accompagnent une lésion déjà évoluée ; le cliché pulmonaire pourra montrer des métastases

La biologie : elle donne des arguments précoces et significatifs. Les dosages hebdomadaires, tous les quinze jours, puis tous les mois permettent la surveillance post-môlaire. Les évolutions malignes, grâce aux techniques actuelles sont détectées précocement et permettent d'instaurer un traitement immédiat.

B) SURVEILLANCE - TRAITEMENT

Aucun argument histologique, clinique, biologique, ne permet de prévoir l'évolution de la maladie. Aussi faut-il astreindre les patientes à des examens cliniques et paracliniques répétés.

I - SURVEILLANCE

Le plan nous est dicté par l'évolution même de la maladie.

a) Surveillance clinique :

L'examen clinique permet d'apprécier une évolution favorable : diminution du volume utérin, disparition des métrorragies, des kystes ovariens.

Des métrorragies ou une mauvaise involution utérine plaident en faveur de la persistance de tissu trophoblastique, ou d'une prolifération pathologique. On recherchera d'éventuelles métastases, vulvovaginales, pulmonaires, cérébrales. L'examen clinique est pratiqué tous les huit jours jusqu'à la disparition d'H.C.G., puis tous les quinze jours, puis tous les mois pendant un an. On prescrit une contraception efficace pendant l'année de surveillance dès la disparition d'H.C.G. On choisit des contraceptifs oraux qui bloquent l'ovulation, par conséquent la sécrétion cyclique de LH minimisant ainsi, lors des dosages des gonadotrophines, l'interférence de LH. Les dispositifs intra-utérins sont à proscrire, car ils risquent de provoquer des métrorragies dont l'interprétation sera difficile.

b) Surveillance paraclinique :

- Il est reconnu par tous que la condition fondamentale d'une surveillance paraclinique est le dosage biologique hebdomadaire de l'excrétion des gonadostimulines.

Elle permet de s'assurer de la disparition de la gonadotrophine.

Des taux de 50 UI par litre ou par 24 heures correspondent à des taux de LH de patientes sous contraceptifs. La rémission est définie par l'existence de telles valeurs pendant trois semaines consécutives.

Après ce délai, H.C.G. est surveillé tous les 15 jours puis tous les mois pendant un an. Une nouvelle grossesse peut alors être autorisée.

Cette surveillance fut d'abord réalisée grâce aux techniques biologiques telle que la réaction de GALLI-MAININI, dont la sensibilité est de 2000 UI, puis par les techniques immunologiques classiques de diagnostic de la grossesse, de sensibilité comprise entre 500 et 1000 UI ; enfin, aujourd'hui, par des techniques immunochimiques urinaires capables de détecter 25 UI et tout récemment par les radio-immunodosages plasmatiques encore plus sensibles -9-.

La radiographie du thorax fait partie de la surveillance habituelle pratiquée un mois après l'évacuation de la môle, et ultérieurement en fonction de l'excrétion d'HCG.

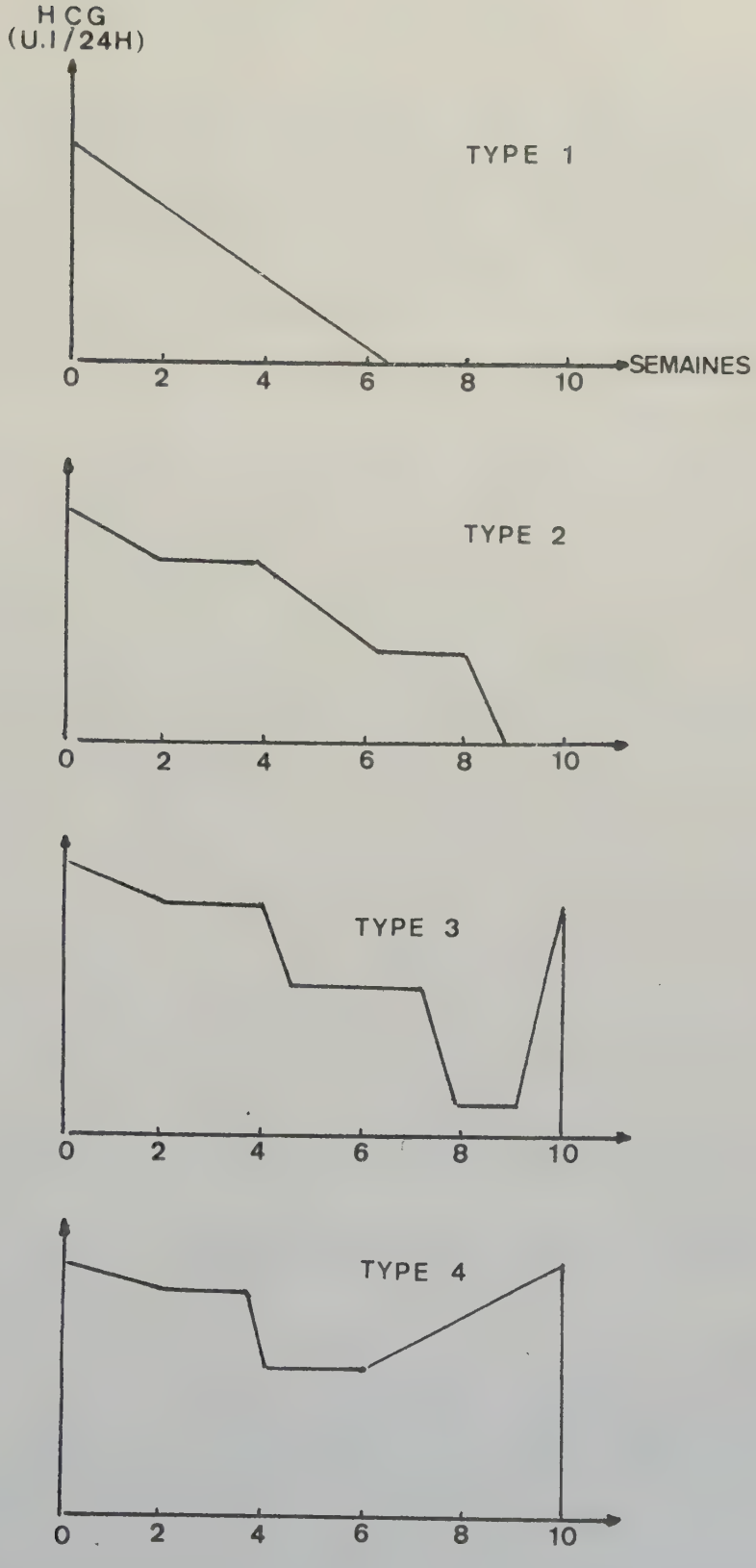
Lorsqu'il existe une récidive locale ou si des métastases sont suspectées, d'autres investigations exceptionnelles, telles que l'artériographie sélective -27-28, le scan isotopique pulmonaire, hépatique, cérébral, sont pratiquées -44-.

II TRAITEMENT

Le choriocarcinome est une tumeur maligne guérie par la chimiothérapie -7-26- et permettant ultérieurement des grossesses normales -12-26-.

a) indication du traitement

Si les auteurs en général s'accordent sur le type d'antimitotiques (méthotrexate, actinomycine D) à utiliser pour le traitement de la maladie trophoblastique, les modalités de traitement (doses, voies d'administration, moment du traitement, durée) sont différentes d'un auteur à l'autre.


HCG
(U.I/24H)
TYPE 1
SEMAINES
0
2
4
6
8
10
TYPE 2
0
2
4
6
8
10
TYPE 3
0
2
4
6
8
10
TYPE 4
0
2
4
6
8
10

Ces diverses méthodes offrent les mêmes chances de guérison. Le risque de malignité dans nos pays est diversement apprécié (entre 5 et 15 %). La chimiothérapie est précédée d'un curetage utérin dont l'utilité n'a pas été clairement établie.

- chimiothérapie sélective :

Certains auteurs préfèrent une chimiothérapie sélective à une chimiothérapie systématique d'emblée (3-6-22).

Le seul critère de malignité demeure la persistance d'une prolanurie élevée, 4 à 6 semaines -6-19-22- , après l'expulsion de la môle, même si les signes cliniques ou histologiques font défaut on considère qu'il s'agit d'une évolution maligne au moins potentielle et le traitement chimiothérapique après curetage explorateur est instauré.

Les travaux de GOLDSTEIN -20- et BAGSHAWE -3- ont décrit les différentes courbes d'évolution de la gonadotrophine après l'évacuation de la môle.

80 % des femmes ont une excrétion d'H.C.G. nulle en moins de 8 semaines et ne présenteront aucune évolution maligne (courbe de type I et II).

20 % des femmes ont une courbe à décroissance trop lente avec une persistance de taux anormalement élévés (courbe de type III), ou une décroissance lente avec reprise du processus de croissance tumoral (courbe de type IV) ou la persistance de taux très élevés (courbe de type V) signant une absence de régression du tissu trophoblastique.

Les partisans de la chimiothérapie sélective traitent les patientes présentant des courbes de type III, IV, V.

Le schéma de surveillance proposé par BAGSHAWE et recommandé par l'OERTC* est le suivant : -8-

Seuls les cas où les taux d'H.C.G. sont supérieurs à 25000mUI par ml un mois après le curetage, les cas où les taux d'H.C.G. élevés persistent 6 mois après évacuation de la môle et ceux où une production persistante d'H.C.G. est associée à des métastases sont soumis à la chimiothérapie.

* OERTC : Organisation Européenne de recherches sur le traitement du cancer.

- chimiothérapie systématique d'emblée
-13-19-20-21-31-

Elle est pratiquée dans tous les cas au moment de l'évacuation de la grossesse môlaire et n'est pas sans inconvénient :

La prévention n'est pas absolue, une surveillance aussi rigoureuse doit être effectuée.

On expose au traitement avec les risques qu'il comporte, des malades qui auraient guéri spontanément.

- la chirurgie

OERTC condamne l'hysterectomie prophylactique en cas de maladie trophoblastique -37-. Les indications chirurgicales sont actuellement très limitées.

. L'hysterectomie permettra de contrôler des phénomènes hémorragiques, l'exerèse d'une localisation utérine non éradiquée par la chimiothérapie en l'absence de métastases.

. Dans les cas résistants à la chimiothérapie.

. Chez les patientes à l'âge préménopausique, si la tumeur est localisée à l'utérus, en l'absence de métastases à distance - la nécessité d'une surveillance persiste.

- l'immunothérapie

Les tentatives d'immunothérapie sont encore une approche thérapeutique expérimentale -4-. Elle n'est à entreprendre qu'après une exploration immunitaire rigoureuse sans retarder ou gêner la chimiothérapie.

- la physiothérapie

Elle n'a qu'une place limitée dans le traitement des tumeurs trophoblastiques, la curiethérapie cervico-vaginal a une action hémostatique et antitumorale intéressante sur les métastases cervico-vaginales.

b) les moyens thérapeutiques

- le Méthotrexate

Le Méthotrexate reste le produit le plus utilisé. Différents schémas thérapeutiques sont proposés :

. La posologie proposée par HERTZ et LI -35- consiste en des cures intermittentes de 5 jours, à raison de 25 milligrammes par jour, par voie orale ou parenterale. La dose totale ne dépasse pas 125 mg par cure, mais il faut respecter des intervalles de 10 à 20 jours entre les cures pour que disparaissent les effets secondaires toxiques du traitement. Les cures sont répétées tant que persistent des signes cliniques, radiologiques ou biologiques de la tumeur. Il est indiqué de procéder à deux ou trois cures d'entretien et de consolidation après disparition de tous les signes. La majorité des rémissions surviennent après 5 à 6 cures en moyenne.

. Le schéma N° 6 de BAGSHAWE -1-, propose 25 mg par jour par voie intra-veineuse ou intra-artérielle par cure de 7 jours avec un intervalle minimal entre les cures de 7 jours. Les injections intra-artérielles dans le cas de choriocarcinome limité au petit bassin, diminuent la toxicité du traitement.

. Le traitement intermittent bi-hebdomadaire (schéma de HOLLAND - repris par MATHE et AMIEL) -32-, permet d'obtenir des résultats identiques. Le Méthotrexate est donné à la dose de 0,6 mg par KG intra-musculaire, 2 fois par semaine, pendant 6 semaines.

- Autres cytostatiques

D'autres cytostatiques peuvent être employés en cas d'échec du méthotrexate, l'actinomycine D (10 à 13 µg par KG et par jour, par voie intra-veineuse, en cure de 5 jours avec un intervalle minimal entre les cures de 7 jours) -18-23-32-, la vincalucobalstine, le 6-mercapto-purine.

- chirurgie

Hysterectomie, avec ou sans annexectomie.

c) critères d'efficacité et de guérison, durée et contrôle du traitement.

Le critère de gravité de l'évolution post-môlaire reste encore indéniablement la remontée ou l'absence de chute des prolans dans les semaines qui suivent l'évacuation de la môle. L'excrétion urinaire d'H.C.G. traduit de façon fidèle et sensible la réponse de la tumeur au traitement. La rémission avec ou sans traitement nécessite une excrétion de gonadostimuline nulle, 25 mUI par ml, pour les dosages radio-immunologiques, 50 UI par litre d'urine et par 24 heures pour les dosages immunologiques, chez les patientes sous contraceptifs pendant 3 semaines consécutives.

La durée moyenne du traitement est à peu près de 3 mois, le nombre de cures variable d'une patiente à l'autre est de 2 à 6 cures. Les taux d'H.C.G. redevenus nuls, une cure supplémentaire de consolidation peut être administrée, prévenant le risque de récidive. Les rechutes surviennent toujours lorsque le traitement est arrêté trop vite, en particulier lorsque des dosages pas assez sensibles n'ont pas permis d'éliminer de façon certaine une excrétion pathologique d'H.C.G. Une rémission qui dure un an équivaut à une guérison, après le traitement la surveillance s'exerce pendant un an par un contrôle mensuel de la sécrétion de gonadotrophines.

Eventuelles intolérances : elles amènent donc un contrôle de la thérapeutique. La chimiothérapie entreprise, il faut rechercher les manifestations toxiques dues aux drogues employées : signes digestifs (vomissements, diarrhée, stomatite) alopécie, érythème cutané. On surveille la fonction rénale : une protéinurie ou une baisse de la clearance de la créatinine sont possibles sous méthotrexate L'insuffisance rénale doit faire choisir l'actinomycine D. Les contrôles hématologiques (numération globules rouges et globules blancs plaquettes) sont réalisés. Des chiffres de globules blancs de polynucléaires et de plaquettes respectivement inférieurs à 3000, 1500 et 100 000 par mm^3 demandent une interruption du traitement. L'acide folinique administré par voie intra-musculaire ou par voie orale peut prévenir la toxicité générale du méthotrexate ou au niveau des muqueuses digestives.

d) problèmes rencontrés au cours de la surveillance

Nous passons volontairement sur les problèmes cliniques, nous avons évoqué les problèmes thérapeutiques, nous traitons essentiellement les problèmes biologiques des taux de gonadotrophines. La réaction immunologique croisée entre H.C.G. et L.H. pose un problème d'interprétation des taux de gonadostimulines.

- Des taux élevés de L.H. peuvent signifier :

. Une carence oestrogénique transitoire, induite par la chimiothérapie, ou définitive après une castration chirurgicale.

. Un pic ovulatoire chez les femmes qui ne sont pas sous contraceptifs.

En cas d'insuffisance oestrogénique FSH et LH sont élevés, une injection intra-musculaire de benzoate d'oestradiol entraine une diminution de leurs taux sériques.

L'erreur d'interprétation d'un pic de LH peut être corrigée en pratiquant un dosage juste après les règles.

- Des taux élevés d'H.C.G. ne témoignent pas nécessairement de la présence de tissu trophoblastique. Il faudra éliminer une grossesse par l'échographie ou les dosages d'HCS, pour ne pas traiter une grossesse par la chimiothérapie ou laisser évoluer une maladie trophoblastique en pensant à une grossesse. C'est pour cette raison que la majorité des auteurs appliquent une contraception efficace pendant l'année de surveillance -3-14-19.

C - CONCLUSION

Le tableau clinique ne rassemblant que rarement tous les signes de la maladie il faut penser à une grossesse môlaire devant :

- des métrorragies
- un syndrome toxique survenant dans le premier trimestre de la grossesse ou au début du deuxième trimestre
- un volume utérin ne correspondant pas (plus petit, plus volumineux) à l'âge de la grossesse.

Les examens paracliniques font le diagnostic :

- l'échographie bi-dimensionnelle apparait comme le moyen le plus rapide et le plus sûr. En effet, le dosage des gonadotrophines est dans le diagnostic de la maladie trophoblastique aujourd'hui supplanté par l'utilisation des ultra-sons.

- Par contre, le dosage des gonadotrophines garde tout son intérêt dans la surveillance des suites de môle car il permettra de dépister au plus tôt l'évolution maligne et d'instaurer aussitôt le traitement qui s'impose. La surveillance d'une année après la disparition de la gonadotrophine semble satisfaisante car, en général, s'il y a une évolution maligne, elle se produit dans ce délai.

CHAPITRE II

A) PROTOCOLE - METHODE BIOLOGIQUE DE SURVEILLANCE

I - Protocole :

a) Fréquence des consultations

b) Justification de la prescription d'une contraception

c) Traitement instauré en fonction des résultats

II - Méthode biologique de surveillance :

a) Technique d'immunotitrage

b) Interprétation des résultats

B) PRESENTATION DES CAS CLINIQUES

C) RESULTATS - DISCUSSION

I - Résultats

II - Discussion :

a) du schéma thérapeutique

b) de la prescription d'une contraception

c) des moyens de surveillance

d) de l'organisation médico sociale nécessaire

CONCLUSION

Notre travail :

Au cours des années 1974, 1975 et 1976 nous avons suivi dans le service vingt cas de maladie trophoblastique, diagnostiquées et traitées.

Dès lors, une surveillance clinique et biologique s'imposait.

Cette surveillance constitue notre travail.

Nous exposons successivement le protocole de surveillance clinique et thérapeutique, la surveillance biologique et nos observations.

CHAPITRE II

****

A) NOTRE PROTOCOLE : METHODE BIOLOGIQUE DE SURVEILLANCE

I - PROTOCOLE

a) Fréquence des consultations

Les malades sont hospitalisées une semaine au cours de laquelle le diagnostic de môle étant fait, un curetage aspiratif est pratiqué. Le dosage des prolans permet de suivre l'évolution de la maladie. Après l'hospitalisation les patientes sont revues en consultation tous les 8 jours. Un examen clinique permet de suivre la régression des signes cliniques (involution utérine, disparition des métrorragies et des kystes ovariens). Les dosages biologiques ou immunologiques permettent de suivre avec précision l'évolution de la maladie. La surveillance hebdomadaire se poursuit jusqu'à la disparition de la gonadotrophine estimée lorsque les taux sont à 50 UI par litre, ce qui correspond à la présence seulement de LH hypophysaire. La rémission est définie par l'existence de tels taux 3 semaines consécutives après ce délai. Les dosages sont espacés tous les 15 jours, puis tous les mois pendant un an. Lorsque les taux de gonadotrophine sont redevenus normaux (50 UI par litre) on prescrit un contraceptif.

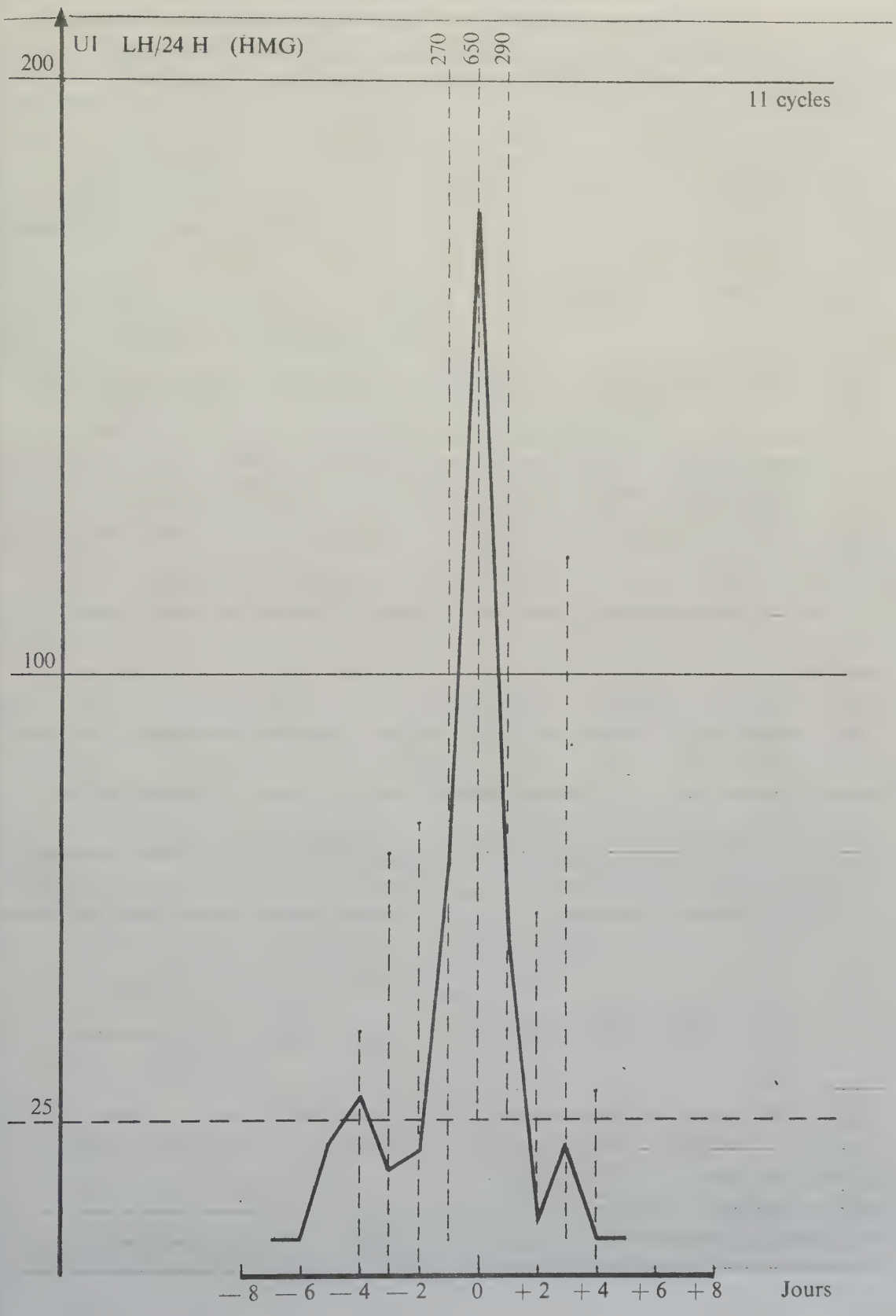
Si les patientes présentent une courbe d'excrétion d'H.C.G. pathologique (type III, IV, V de GOLDSTEIN), une nouvelle hospitalisation permet d'instaurer un traitement chimiothérapique. Plusieurs cures peuvent être nécessaires suivant l'évolution des taux d'H.C.G. On prescrit en même temps une contraception.

b) Justification de la prescription d'une contraception

Nous donnons aux patientes au cours de l'année de surveillance des contraceptifs oraux pour 2 raisons :

- Eviter une nouvelle grossesse au cours de laquelle une augmentation des taux de prolans peut nous faire évoque une évolution maligne.

- Bloquer l'ovulation, par conséquent supprimer la sécrétion cyclique de LH et minimiser l'interférence de LH dans le dosage d'H.C.G.


UI LH/24 H (HMG)
270
650
290
200
11 cycles
100
25
— 8 — 6 — 4 — 2 0 + 2 + 4 + 6 + 8
Jours

Rappels de la sécrétion de LH au cours d'un cycle normal : dosage de LH en UI HMG et dosage radio-immunologique (courbes).

Au moment de la ménopause : les valeurs de LH les plus importantes s'observent chez les femmes en période de climatère, mais la différence n'est pas significative. Les taux de LH sont de 40 à 400 UI HMG.

Chez nos patientes mises sous STEDIRIL, contraceptif utilisant la méthode combinée, la sécretion cyclique de gonadotrophine est supprimée.

c) Traitement instauré en fonction des résultats

Nous avons considéré comme évolution maligne ou potentiellement maligne la persistance d'H.C.G. élevé, 4 à 6 semaines après l'expulsion de la môle, même si les signes cliniques, histologiques faisaient défaut. Après un deuxième curetage, la chimiothérapie est instaurée

- Dans six cas selon le schéma de KERTZ et LI : 1er jour, perfusion de 15 mg, puis une intra-musculaire matin et soir de 10 mg pendant quatre jours.

- Dans un cas selon le schéma de MATHE et AMIEL, dose bi-hebdomadaire intra-musculaire (20 mg deux fois par semaine, puis 25 mg et 30 mg deux fois par semaine).

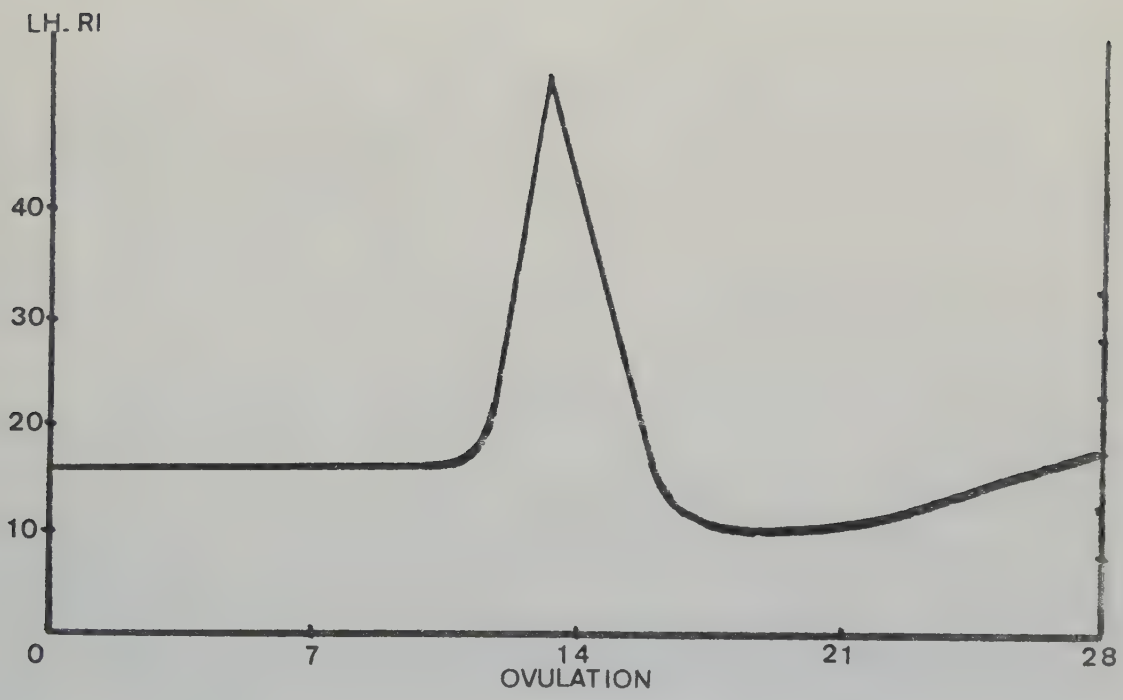
II - METHODE BIOLOGIQUE DE SURVEILLANCE

La nécessité étant de détecter des taux bas d'H.C.G., nous a fait refuser l'utilisation de techniques classiques et nous a fait choisir une méthode sensible de dosage des gonadostimulines urinaires -11- : l'immuno-titrage basé sur la réaction de WIDE et GEMZELL (1962) -47-.

a) Technique d'immuno-titrage

PRINCIPE : Il repose sur la réaction d'inhibition de l'hemagglutination.

(méthode de Wide et Gemzell) permettant de déceler dans l'urine la présence de gonadotrophine chorionique.


LH. RI
40
30
20
10
0
7
14
21
28
OVULATION

Constituants :

- hématies sensibilisées
- sérum anti H.C.G. lyophilisé
- solvant concentré

Tubes pour sédimentation dans les porte-tubes, en nombre suffisant pour 6 tests.

Prélèvements de l'échantillon :

Il est conseillé d'utiliser des échantillons d'urine de 24 heures. Si on utilise l'urine du matin on fait le dosage simultané de la créatinine (le taux moyen de créatinine accepté par la majeure partie des auteurs en France est de 0,02 Kg/24 h).

Le recueil se fait sans antiseptique, les urines sont refroidies 20 mn à une température inférieure ou égale à + 4° C. Elles sont filtrées ; 25 ml du filtrat sont portés au bain-marie à 80° C + 2 pendant 5 mn. Les urines sont ensuite refroidies à + 4° C pendant quelques minutes et alors prêtes au titrage.

Titrage immunochimique :

Méthode de Schuurs -43-

On utilise le luteonosticon (Laboratoires ORGANON-TEKNIKA).

Mise en contact direct de l'urine et de ses dilutions sous un volume de 6 ml avec l'antisérum : anti H.C.G. à la température ambiante durant le temps nécessaire à la réaction antigène anticorps.

Addition d'hématies sensibilisées par la gonadotrophine.

Une heure après, le mélange est centrifugé, le surnageant séparé, les hématies récupérées sont remises en suspension par agitation dans 0,4 ml de tampon phosphate. Cette suspension est placée dans des tubes à fond hémisphérique destinés à la lecture des tests d'inhibition de l'hémagglutination. La réaction est positive si l'agglutination est inhibée, les hématies se déposent au fond du tube sous la forme d'un anneau. Si la réaction est négative l'agglutination se produit, le milieu reste homogène.

Chaque série de titrage est effectuée en présence d'un échantillon témoin dépourvu d'antisérum. Le système de dilution a été le suivant :
urine au 1/2, 1/4, 1/8, 1/16, 1/32.

Les résultats sont exprimés en équivalents immunologiques des gonadotrophines (HMG) 2e IRP 1 UI HCG = 2,5 UI HMG et sont respectivement pour les différentes dilutions : 50, 100, 200, 400, 800, UI HMG par litre exprimés en équivalents immunologiques de l'unité internationale d'HMG IRP2 ce qui équivaut à 20, 40, 80, 160, 320 UI HCG par litre.

La sensibilité du test est telle que la réaction positive ne se produit qu'en présence d'une concentration minimale de LH ou d'H.C.G. qui correspond à 25 UI HMG par litre d'urine.

Il existe des facteurs perturbant le test :

- les détergents qui auraient été mal éliminés des flacons servant au recueil des urines.

- la présence de sang dans les urines : dans une telle éventualité un prélèvement par sondage s'impose.

- les fortes albuminuries et bactériuries impliquant l'utilisation d'une autre technique : radio-immunologie (cas 8).

b) l'interprétation des résultats :

Compte tenu du manque de spécificité du titrage, qui dose aussi bien LH que H.C.G., nous avons choisi trois zones de sensibilité. En fonction des résultats de titrage de LH au cours du cycle et des données bibliographiques et personnelles concernant les résultats obtenus en pathologie, nous avons postulé que :

- titre inférieur ou égal à 50 UI HMG par litre d'urine ou par 24 heures traduit l'absence d'H.C.G.

- titre compris entre 50 et 200 UI HMG par litre d'urine ou par 24 heures laisse subsister un doute, s'agit-il de LH, s'agit-il d'H.C.G., en conséquence un titrage une semaine plus tard s'impose.

- titre supérieur à 200 UI HMG par litre d'urine ou par 24 heures nous oriente fortement vers l'existence d'H.C.G., nous refaisons le titrage une semaine plus tard pour confirmer une ascension possible des gonadotrophines. Si cette ascension se confirme, aux taux supérieurs à 800 UI HMG (320 UI HCG) le titrage sera poursuivi par les techniques immunologiques habituelles aux taux de 500, 1000, 2000, 4000, 8000 UI HCG.

B) PRESENTATION DES CAS CLINIQUES

Nous résumons dans ce tableau l'évolution des 20 cas de grossesse môlaire.

- 4 patientes ont échappé à notre surveillance

  . 2 pour émigration
    2 par refus

- 16 patientes ont été suivies régulièrement

  . 8 ont guéri spontanément après le curetage évacuateur

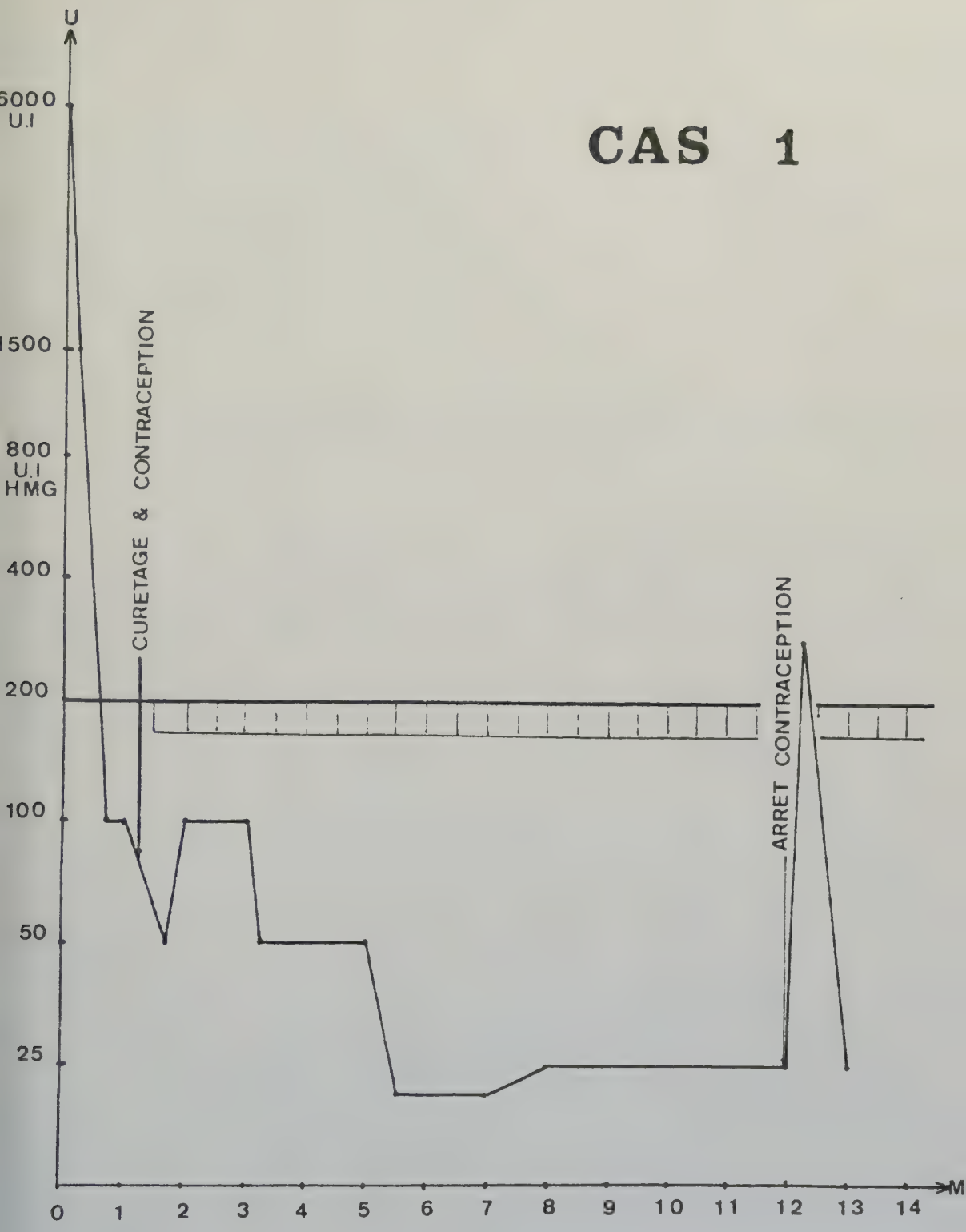
  . 8 ont été traitées

    * 6 par la chimiothérapie : 2 d'entre elles ont présenté une grossesse dans les mois suivants l'arrêt de la surveillance qui a évolué normalement.

    * 2 par traitement chirurgical : une patiente en période pré-ménopausique ; la deuxième a refusé de se soumettre à une surveillance normale.

20 PATIENTES			
Echec surveillance	4	Refus	2
		Emigration	2
Surveillance normale	16	Grossesse ultérieure	2
		Pas de grossesse	14
Patientes traitées par chimiothérapie	6	H.C.G. élevé	4
		H.C.G. élevé + signes cliniques	2
Traitement chirurgical	2	Hysterectomie + Ovariectomie	2
Patientes non traitées	8	Taux normaux d'H.C.G. 4 à 6 semaines après curetage.	8

CAS 1


U
6000
U.I
1500
800
U.I
HMG
400
200
100
50
25
CURETAGE & CONTRACEPTION
ARRET CONTRACEPTION
0
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
M

- CAS 1 -

1975. Maternité B.

Madame KOL , 28 Ans.

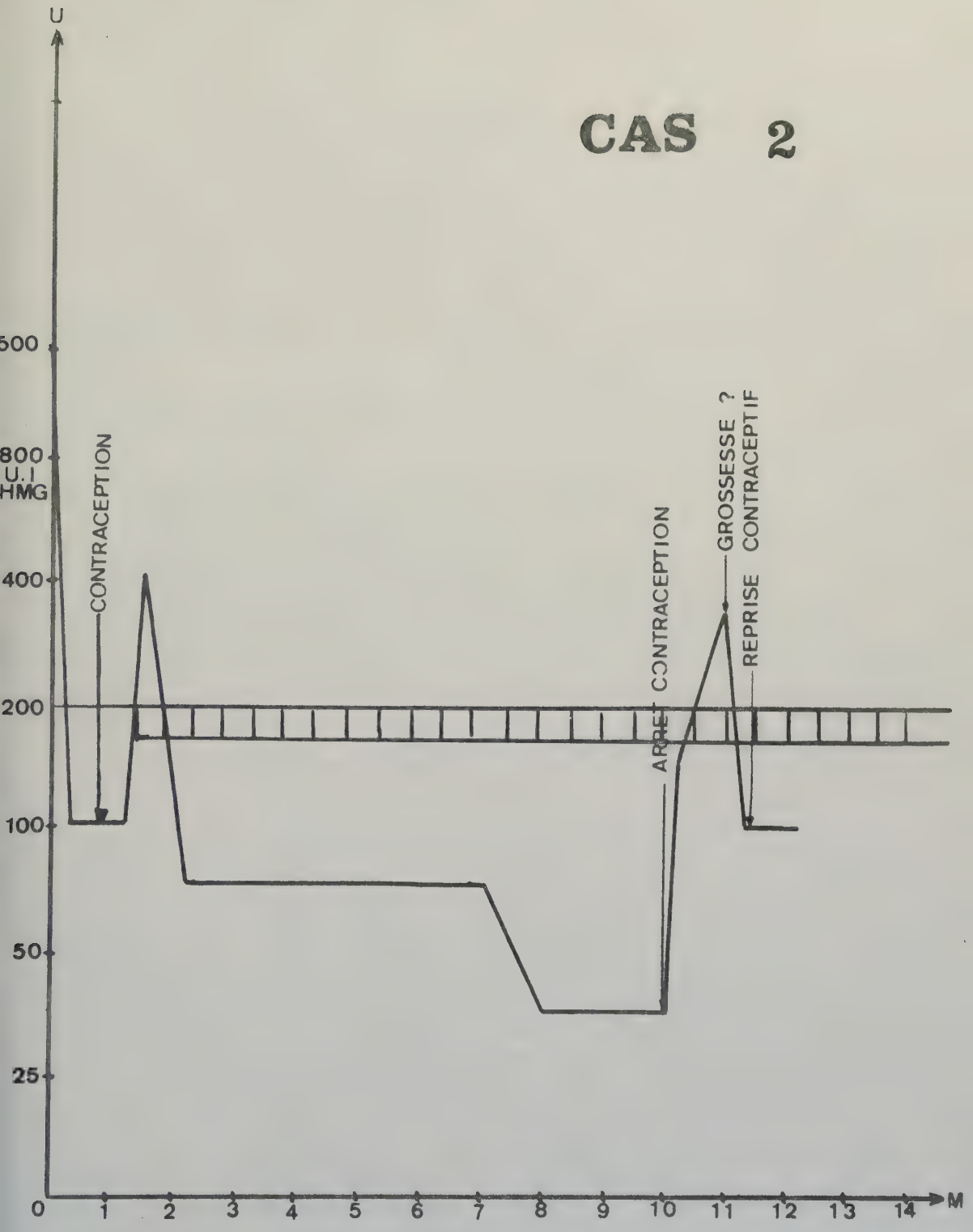
- 1972, première grossesse normale.
- 1974, avortement à 1 mois et demi de grossesse.
- 1975, grossesse actuelle :

  - à un mois 1/4, la patiente présente des métrorragies. L'utérus est gravide, le col fermé, les annexes normales. On considère qu'il s'agit d'une menace d'avortement : un traitement hormonal est prescrit.

  - à 3 mois 1/2 elle est hospitalisée dans le service pour des métrorragies : l'utérus est inférieur à l'âge de la grossesse, BDC négatif aux ultra-sons, à l'échographie pas de foetus. Les prolans sont à plus 1500 UR. Le curetage aspiratif et l'anatomo-pathologie confirment la grossesse môlaire sans dégénérescence maligne. Trois semaines après les taux H.C.G. sont dans les limites de la normale positifs à 100 UI HMG.

  - l'expulsion d'une vésicule môlaire fait pratiquer un deuxième curetage qui ne ramène que des débris. La patiente est mise sous contraceptif. L'évolution clinique et biologique est normale, on arrête la contraception au bout d'un an, on observe alors une ascension des taux de gonadotrophine à 300 UI HMG puis un retour à la normale.

CAS 2


U
500
800
U.I
HMG
400
200
100
50
25
0
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
M
CONTRACEPTION
ARRET CONTRACEPTION
GROSSESSE ?
REPRISE CONTRACEPTIF

- CAS 2 -

1975. Maternité B.

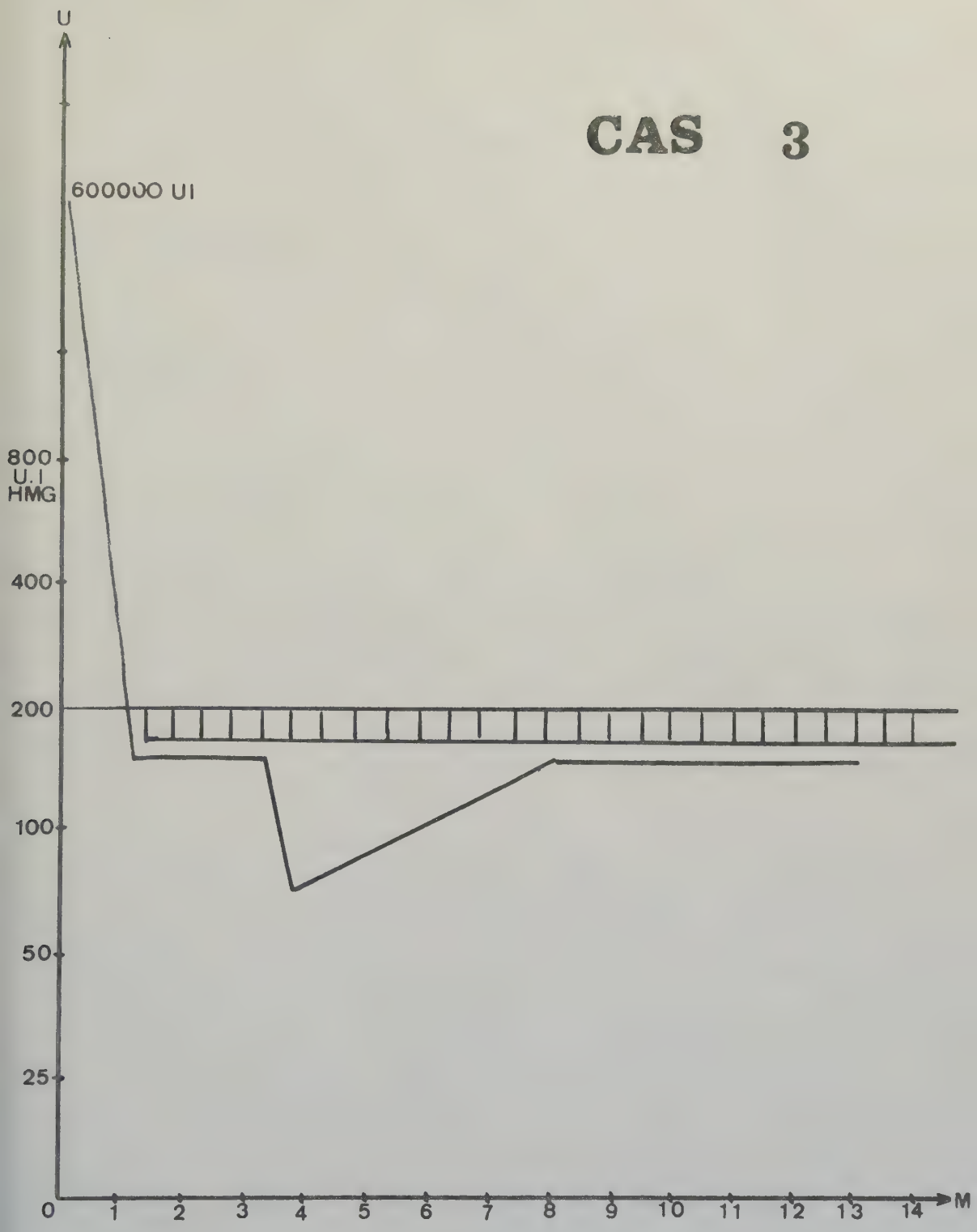
Madame MAD , 28 Ans.

- 1971, première grossesse normale.
- 1975, grossesse actuelle :

- A 5 mois 1/2 de grossesse la patiente est hospitalisée dans le service : à l'examen le volume utérin correspond à une grossesse de trois mois, les mouvements actifs sont négatifs, les bruits du coeur aussi, il n'y a pas de métrorragies, les taux d'H.C.G. sont positifs à 1500 UI HCG. Le curetage aspiratif et l'anatomo-pathologie confirment le diagnostic de môle. Huit jours après les taux d'H.C.G. sont à 100 UI HMG, on prescrit un contraceptif. Un mois 1/4 après le curetage, on trouve un taux à 400 UI HMG ; le contrôle huit jours après est inférieur à 100 UI HMG. Jusqu'au dixième mois de surveillance les taux se maintiennent inférieurs à 100 puis à 50 UI HMG. De sa propre initiative la patiente arrête la contraception, les contrôles biologiques montrent une ascension : taux supérieurs à 100 UI HMG, puis positifs à 300 UI HMG.
  PIC de LH ?

  Nouvelle grossesse ? Un nouveau contrôle biologique donne des taux de gonadotrophine à 100 UI HMG, la malade consent à prendre de nouveau un contraceptif, l'évolution et la fin de surveillance sont normales.

CAS 3


U
A
600000 UI
800
U.I
HMG
400
200
100
50
25
0
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
M

- CAS 3 -

1974. Maternité B

Madame TIS , 21 Ans.

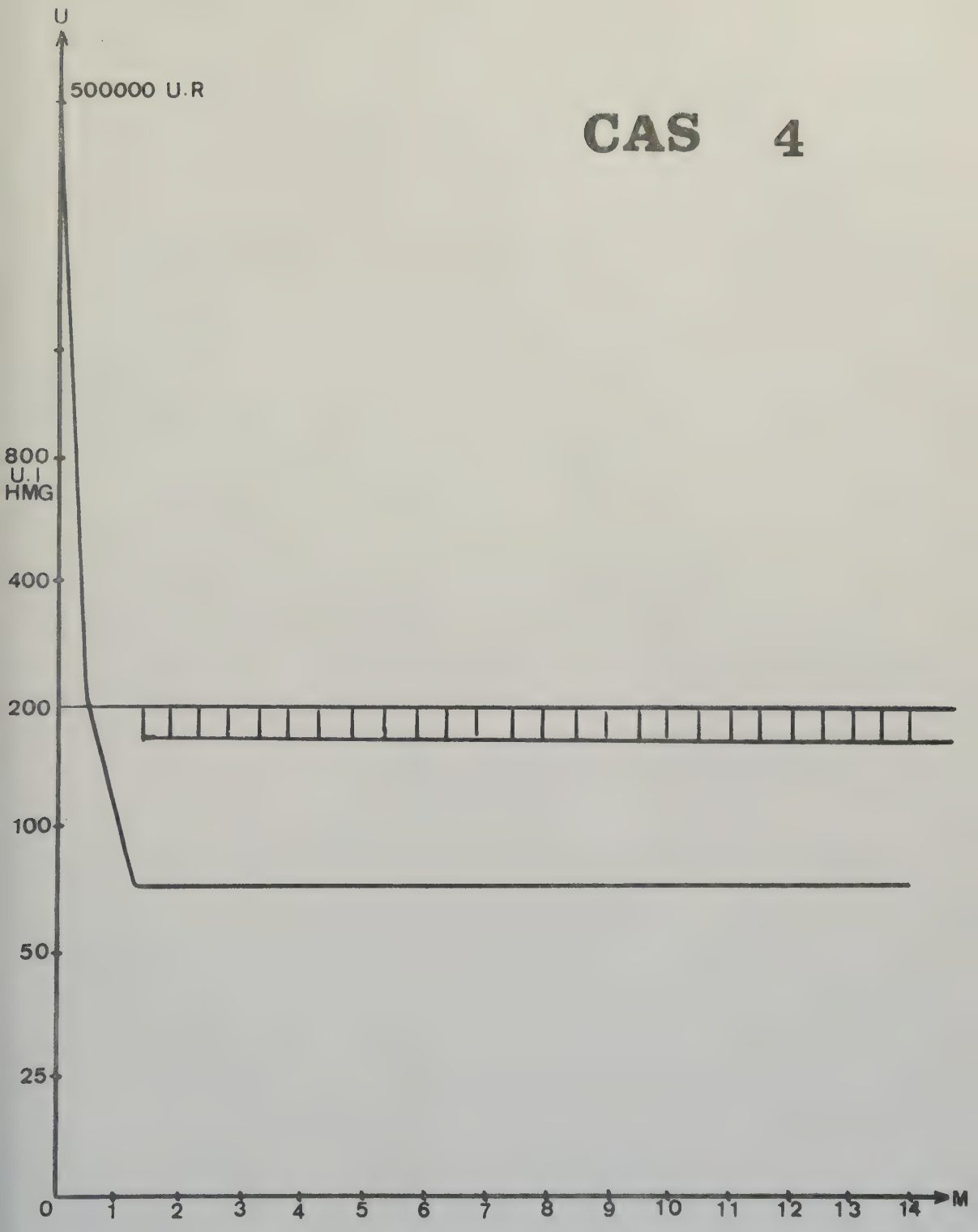
- Primipare.

. Entre dans le service à 3 mois 1/3 pour des métrorragies. L'utérus est de volume supérieur à l'âge de la grossesse.
Le taux de prolans est de 600 000 UI HCG.
Le curetage aspiratif et l'anatomo-pathologie confirment le diagnostic de môle. Le taux de gonadotrophine chute rapidement.

Cette patiente suivie hors du service viendra assez régulièrement en consultation ; les gonadotrophines resteront inférieures à 200 UI HMG.

L'évolution et la fin de la surveillance sont normales.

CAS 4


U
500000 U.R
800
U.I
HMG
400
200
100
50
25
0
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
M

- CAS 4 -

1974. Observation due à l'obligeance du Docteur RUFFIÉ.

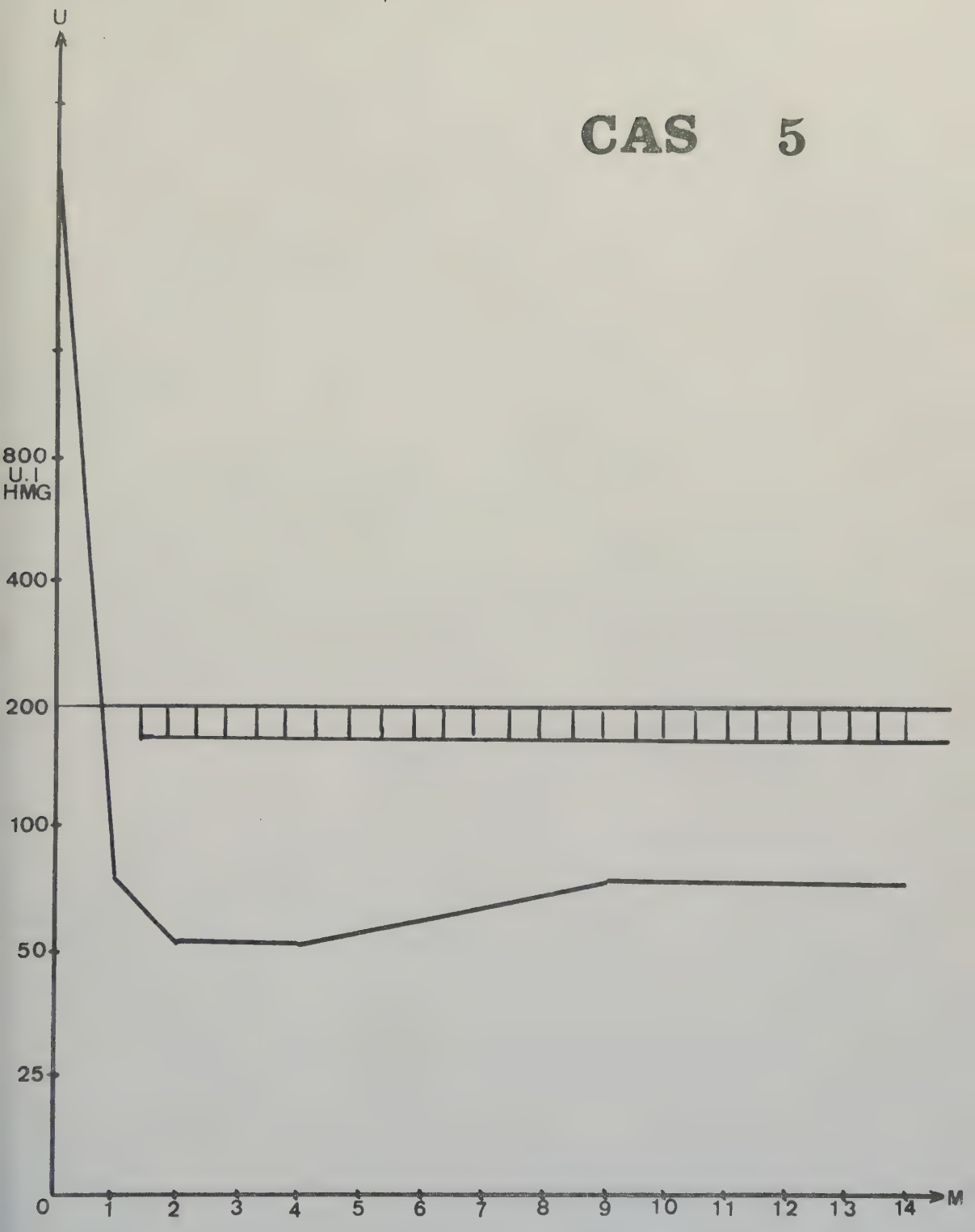
Madame BAR, 24 Ans.

- Primipare.

. Le diagnostic clinique, biologique et histologique de môle fait, cette patiente est suivie régulièrement par les dosages d'HCG.

Un mois après le curetage, les taux de gonadotrophines sont inférieurs à 100 UI HMG et restent stables tout au long de la surveillance.

CAS 5



- CAS 5 -

1974. Observation due à l'obligeance du Docteur Ruffié.

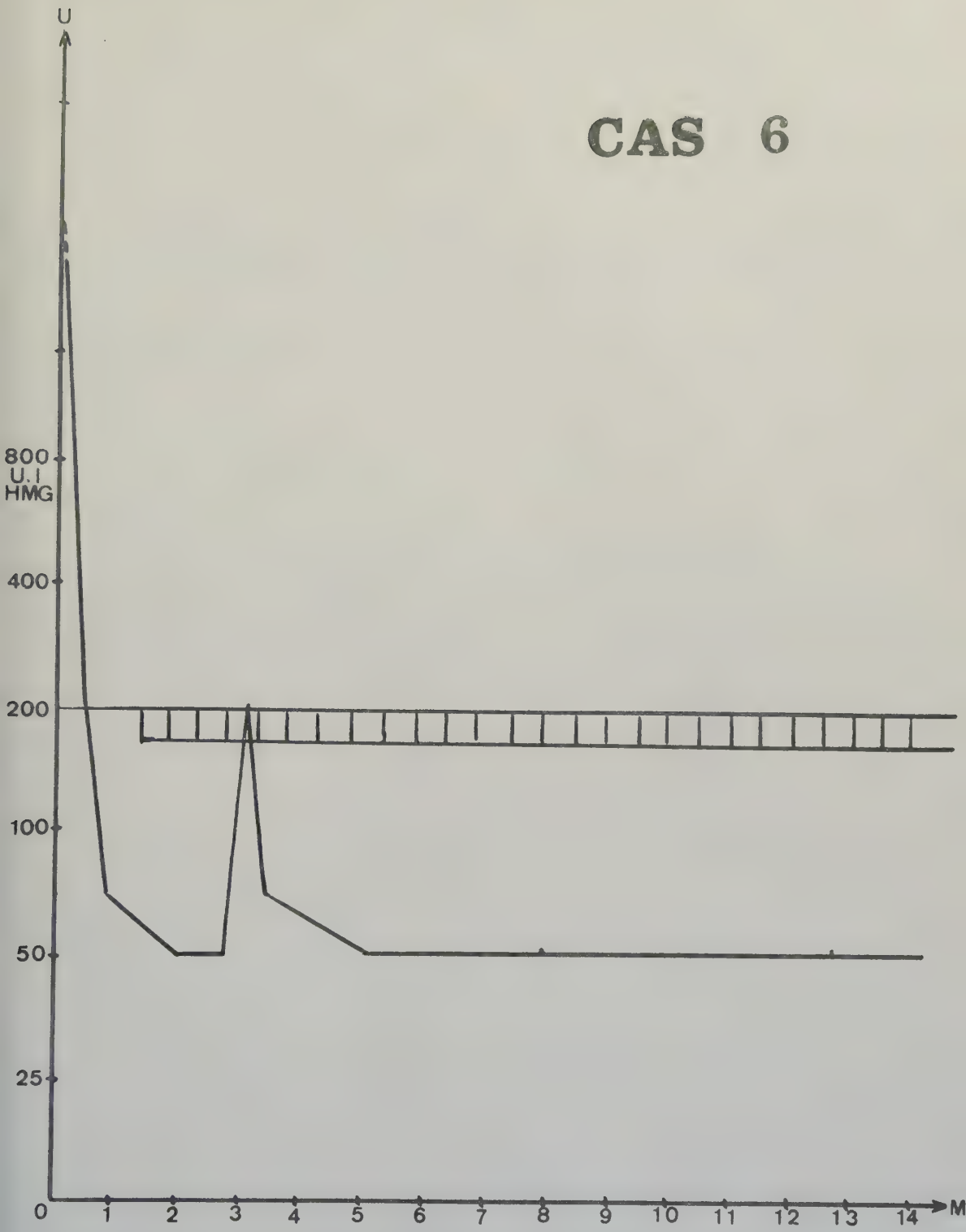
Madame GUI, 29 Ans.

- 1972, première grossesse normale.
- 1974, grossesse actuelle :

. La grossesse môlaire évacuée par curetage aspiratif est confirmée par l'anatomo-pathologie.

Les taux d'HCG sont rapidement inférieurs à 100 UI HMG et restent stables pendant toute l'année de surveillance.

CAS 6



- CAS 6 -

1974. Observation due à l'obligeance du Docteur Ruffié.

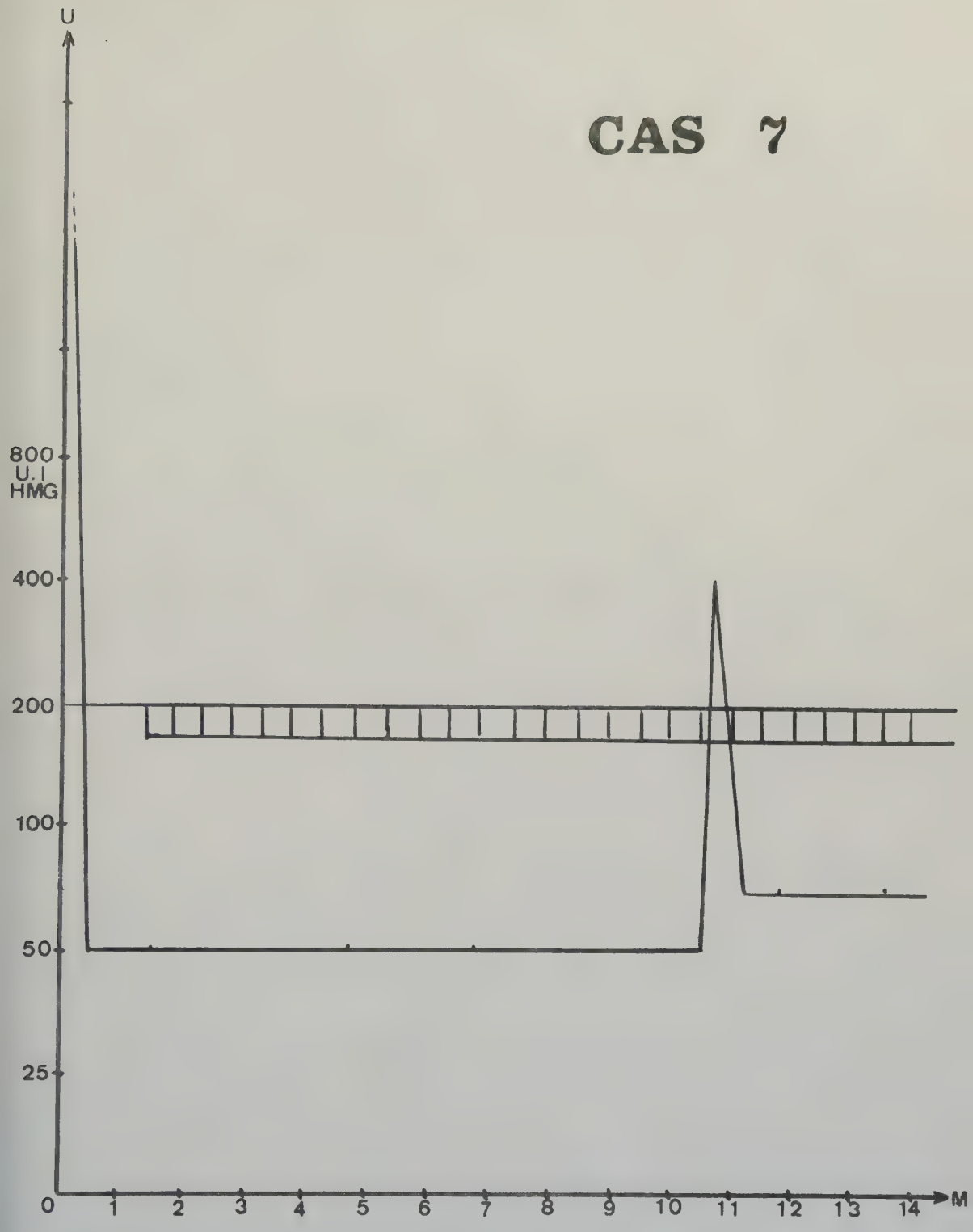
Madame IPP 32 Ans.

- Primipare.

. Cette patiente après un avortement môlaire complété par un curetage aspiratif est suivie régulièrement par dosage d'HCG. Trois semaines après le curetage les taux de gonadotrophines sont positifs à 100 UI HMG.

Au cours de la surveillance un pic à 200 UI HMG, pose des problèmes d'interprétation mais le contrôle huit jours après est rassurant. L'évolution est normale.

CAS 7



- CAS 7 -

1974. Observation due à l'obligeance du Docteur Ruffié.

Madame SHA, 29 Ans.

- 1970, première grossesse normale.

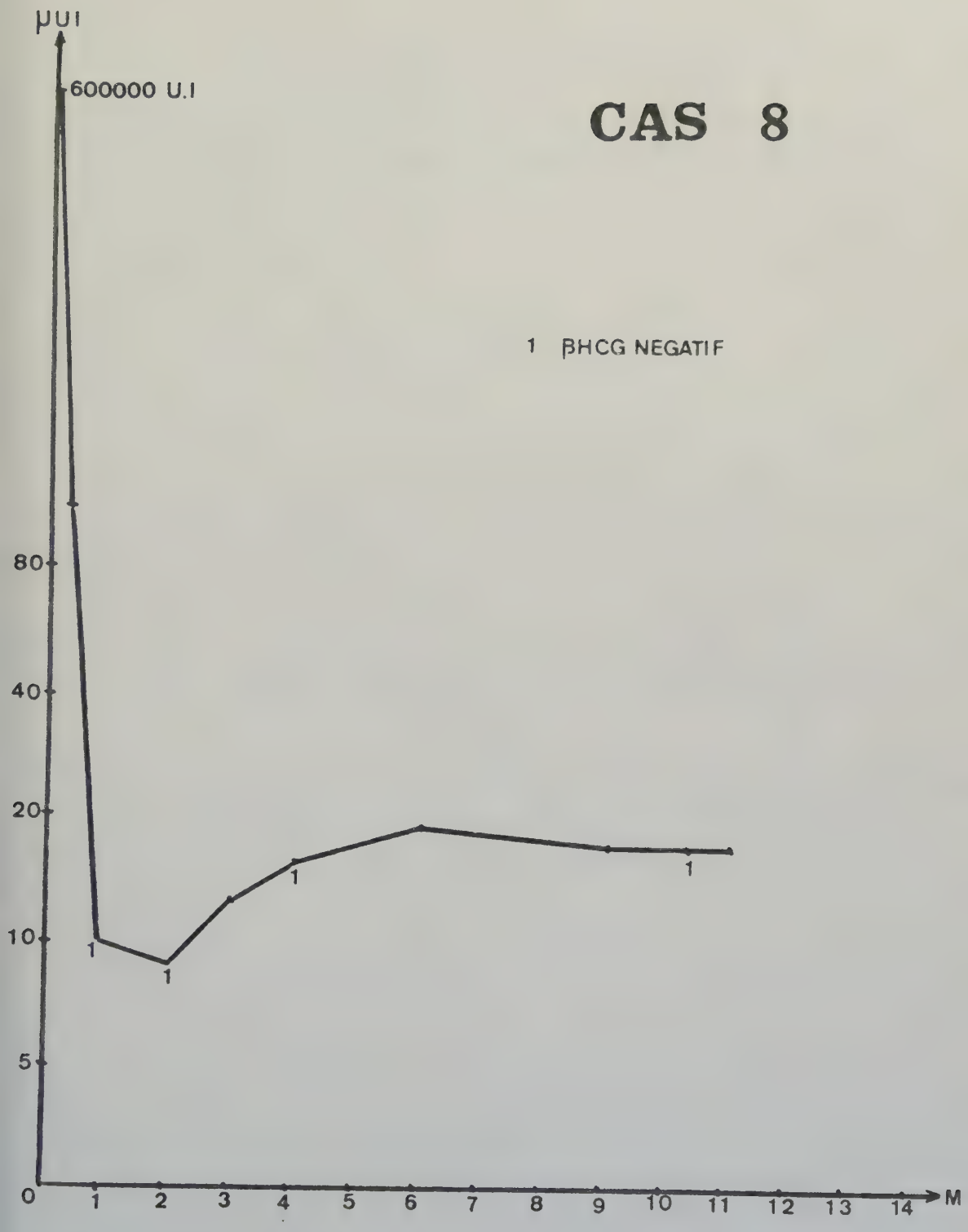
- 1974, grossesse actuelle :

. Le diagnostic de môle fait par la clinique et l'histologie, cette patiente est suivie régulièrement.

Vingt jours après le curetage évacuateur les taux de gonadotrophines sont positifs à 50 UI HMG. Ils restent stables quand brusquement on trouve un taux positif à 400 UI HMG.

Le contrôle huit jours après est rassurant. L'évolution est normale.

CAS 8


µUI
600000 U.I
1 βHCG NEGATIF
80
40
20
10
5
0
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
M
1
1
1
1

- CAS 8 -

1975. Observation due à l'obligeance du Docteur Ruffié.

Madame DUC, 34 Ans.

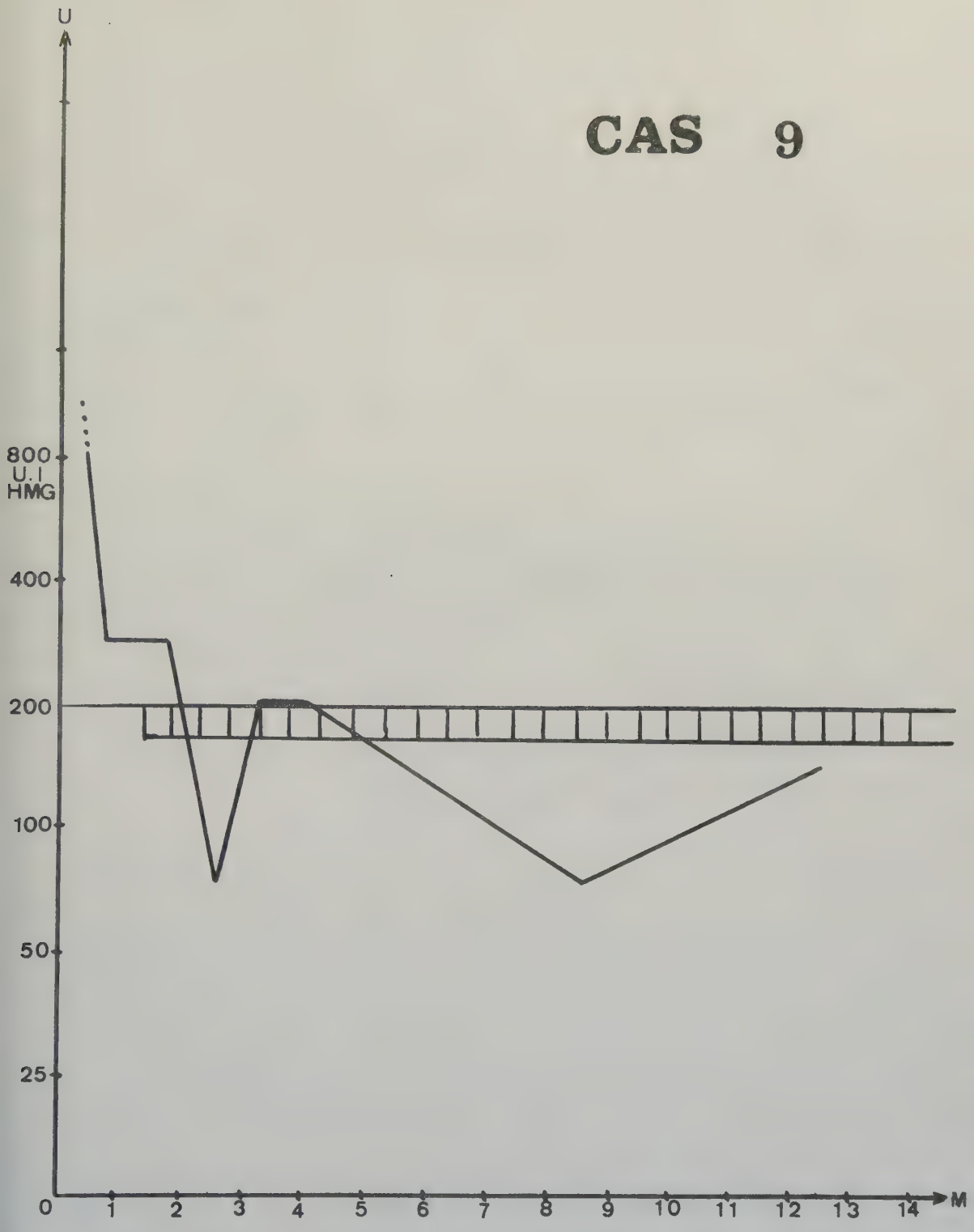
- 1967, première grossesse normale.
- 1971, deuxième grossesse normale.
- 1975, troisième grossesse actuelle :

. A 2 mois de grossesse cette patiente présente des métrorragies : l'utérus plus gros que ne le voudrait l'âge de la grossesse. Les prolans sont à 600 000 UI HCG.

Après le curetage aspiratif qui confirme le diagnostic de môle, les taux d'HCG sont rapidement normaux. La surveillance a été assurée par les dosages radio-immunologiques de la LH et de β HCG.

Nous avons introduit cette observation pour rappeler que nous utilisons la radio-immunologie chaque fois que l'immuno-titrage ne peut l'être. (facteurs urinaires perturbant le test, problème de spécificité).

CAS 9



- CAS 9 -

1975. Observation due à l'obligeance du Docteur Ruffié.

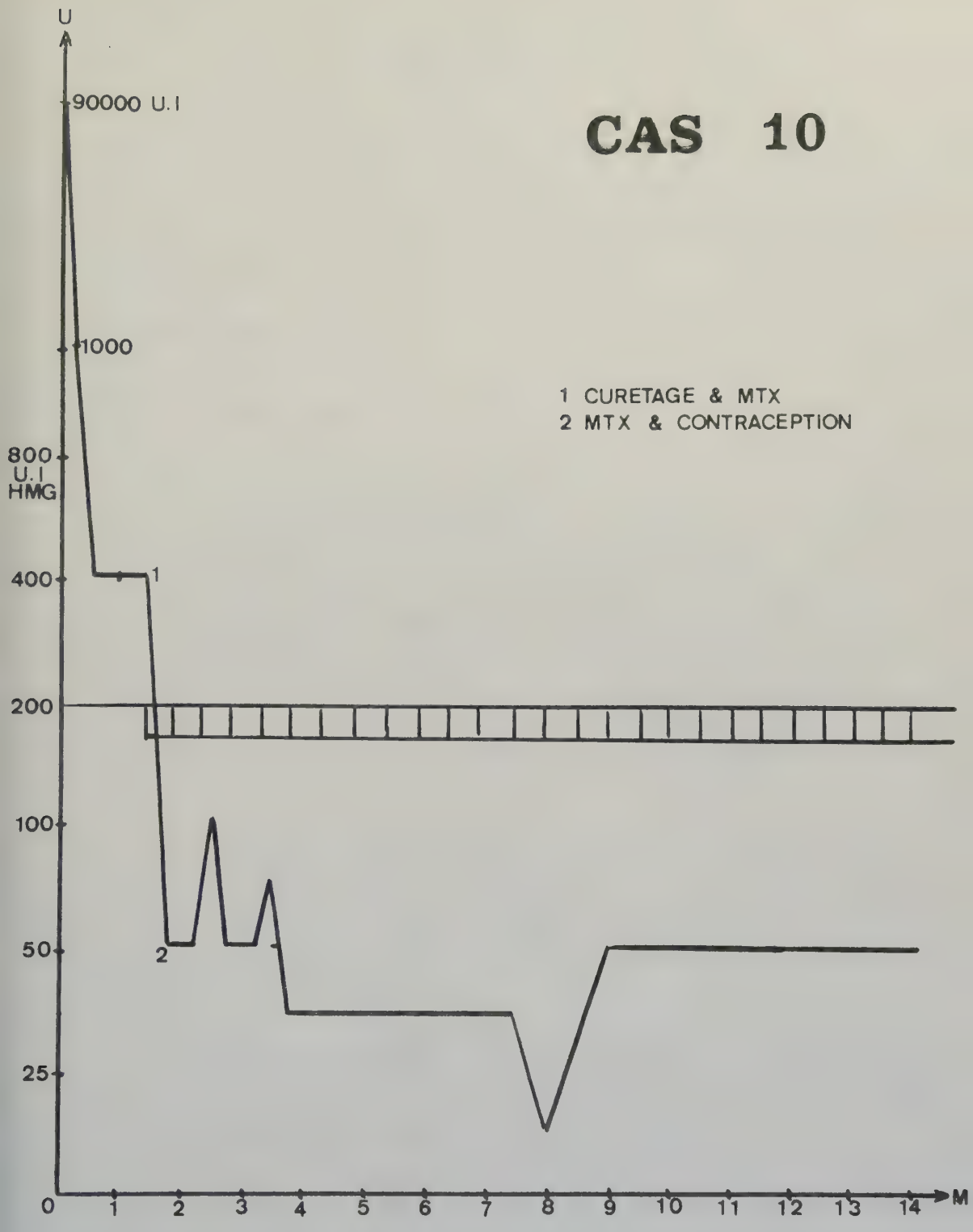
Madame BRE, 51 Ans.

- quatre grossesses normales, deux avortements
- 1975 - septième grossesse actuelle :

. Le diagnostic de grossesse môlaire fait, on pratique chez cette patiente âgée de 51 Ans, une hysterectomie avec ovariectomie.

Les taux d'HCG chutent mais restent pendant un mois positifs à 300 UI HMG ; ils sont considérés normaux pour un castrat. Par la suite ils resteront inférieurs à 200 UI HMG, jusqu'à la fin de la surveillance.

CAS 10


U
90000 U.I
1000
800
U.I
HMG
400
200
100
50
25
0
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
M
1 CURETAGE & MTX
2 MTX & CONTRACEPTION

- CAS 10 -

1975. Maternité B.

Madame MOI, 21 Ans.

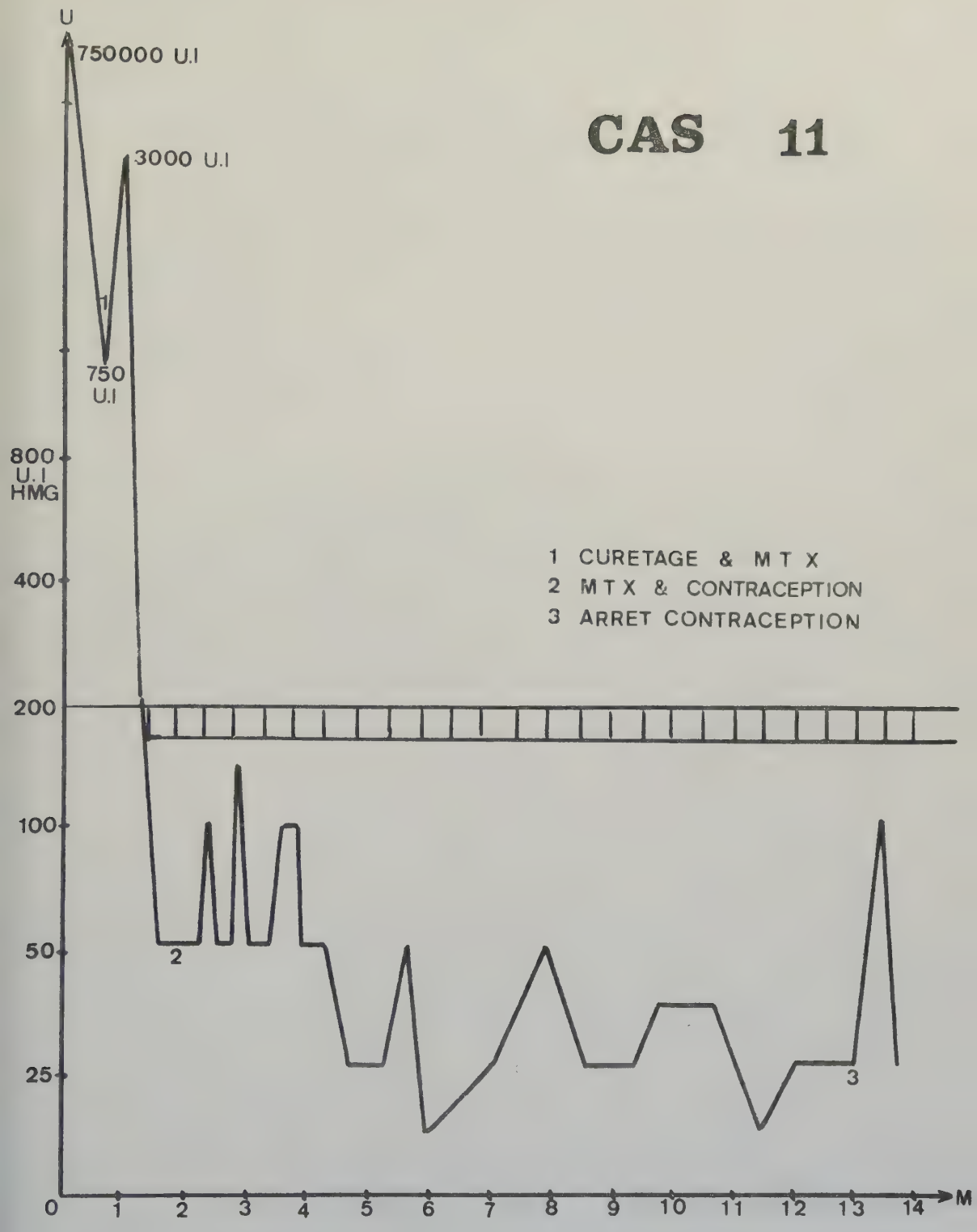
- Primipare. :

. Entre dans le service à 3 mois de grossesse pour des métrorragies : l'utérus est inférieur à l'âge de grossesse, les bruits du coeur sont négatifs aux ultra-sons, le taux de gonadotrophine est de 90 000 UI HCG. Le curetage aspiratif et l'anatomo-pathologie confirment le diagnostic de môle. 4 semaines après les taux d'HCG sont à 400 UI HMG et s'y maintiennent. Un nouveau curetage ne ramène que des débris. On la traite par du méthotrexate, 15 mg intra-veineux le premier jour, puis 10 mg intra-musculaire matin et soir pendant 4 jours.

La malade se plaint alors de douleurs pelviennes. Au toucher vaginal l'utérus et les annexes sont sensibles et on note quelques pertes rosées. On observe une chute progressive des taux d'HCG à 50 UI HMG. On pratique une deuxième cure de consolidation et on prescrit un contraceptif.

La patiente présente une chute des cheveux et des douleurs abdomino-pelviennes. Les taux d'HCG restent inférieurs à 100 UI HMG et l'examen clinique est normal. Au bout d'une année on arrête la surveillance.

CAS 11


U
750000 U.I
3000 U.I
1
750
U.I
800
U.I
HMG
400
200
100
50
25
0
1 CURETAGE & M T X
2 M T X & CONTRACEPTION
3 ARRET CONTRACEPTION
1
2
3
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
M

- CAS 11 -

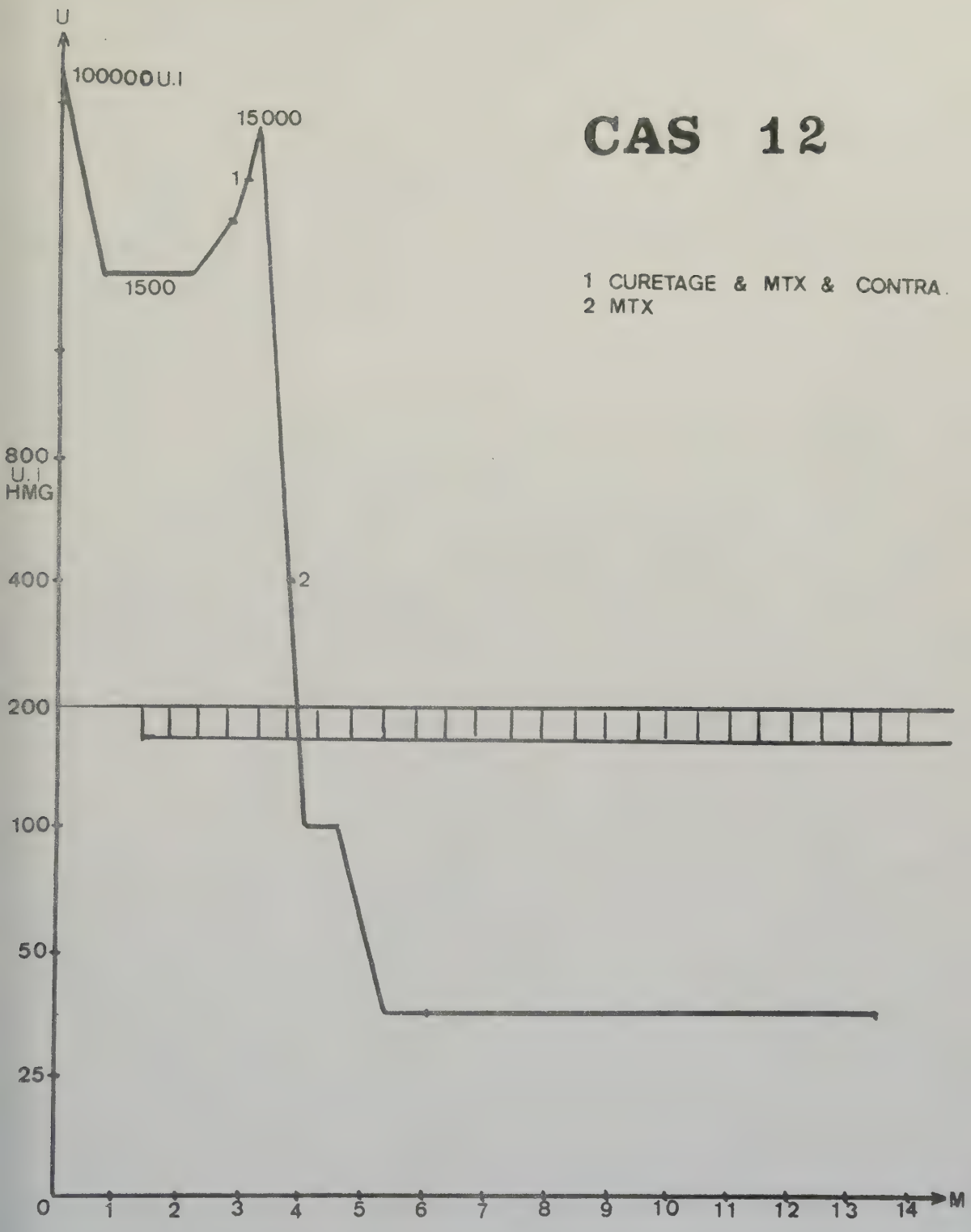
1974. Maternité B.

Madame DEB, 24 Ans.

- Primipare :

. Entre dans le service à 1 mois 1/2 de grossesse pour des métrorragies. L'utérus est légèrement supérieur à l'âge de la grossesse, les gonadotrophines sont à 225 000 UI HCG. Elle est traitée comme une menace d'avortement. A 2 mois 1/2 de grossesse les métrorragies persistent, HCG est positif à 750 000 UI HCG. Le curetage ramène une môle de 580 grammes. 15 jours après il existe toujours quelques métrorragies et des kystes ovariens bilatéraux. 3 semaines après les taux d'HCG sont positifs à 750 UI HCG on pratique un deuxième curetage qui ne ramène que des débris et on traite par le méthotrexate ; 30 mg intra-veineux le premier jour et 10 mg matin et soir en intra-musculaire, pendant 4 jours. On observe une chute rapide d'HCG. Les kystes ovariens disparaissent progressivement. Une deuxième cure de méthotrexate est pratiquée comme, consolidation, puis, on prescrit un contraceptif. L'évolution des taux d'HCG est satisfaisante.

A l'arrêt du contraceptif les gonadotrophines sont positives à 100 UI HMG puis retour à la normale. 2 mois 1/2 après, la patiente présente une aménorrhée et une augmentation rapide des prolans, quelques semaines après l'échographie montre un sac ovulaire avec des échos embryonnaires mobiles. L'évolution de cette grossesse est normale et la malade accouche à terme d'un enfant normal de 3 kilos 800.


U
100000 U.I
15000
1
1500
CAS 12
1 CURETAGE & MTX & CONTRA.
2 MTX
800
U.I
HMG
400
2
200
100
50
25
0
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
M

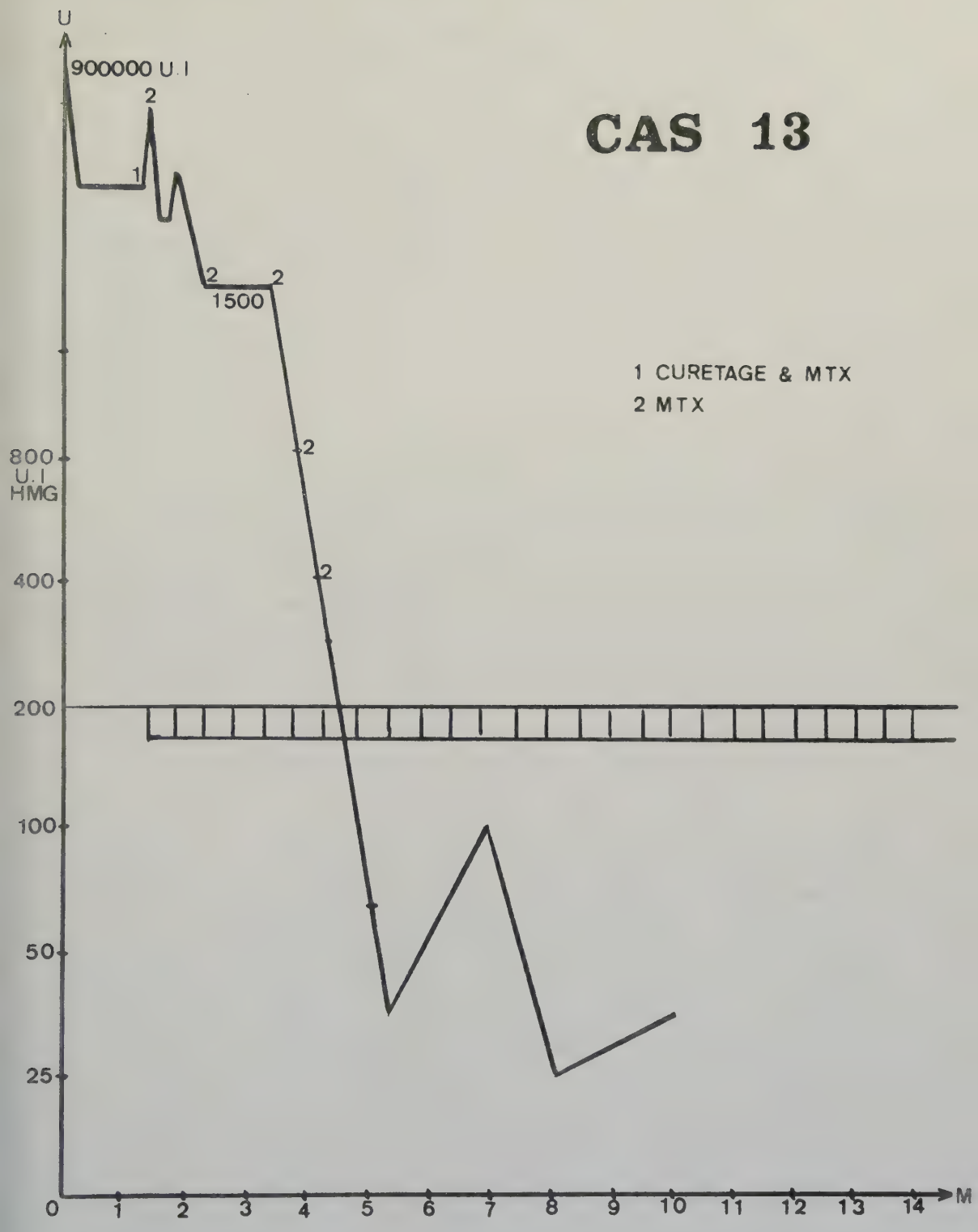
- CAS 12 -

1974. Maternité B.

Madame GUI, 23 Ans.

Cette patiente présente des taux élevés de gonadotrophine (1500 puis 15000) 3 mois après l'évacuation par voie haute d'une grossesse môlaire, taux qui la font hospitaliser dans le service pour y être traitée. A son entrée les prolans sont à 10 000 UI HCG. On la traite immédiatement par du méthotrexate, 15 mg intra-veineux le premier jour, puis 10 mg intra-musculaire matin et soir pendant 4 jours. On prescrit une contraception.

3 semaines après les taux d'HCG sont à 6000 UI HCG, on fait une deuxième cure de méthotrexate (doses idem.). Les taux d'HCG chutent à 100 UI HMG. Les tests immunologiques classiques constamment négatifs à 750 UI HCG et le dosage par le lutéonosticon positif à 100 puis à 50 UI HMG permettent au bout d'un an de surveillance d'affirmer la guérison de cette malade.


U
900000 U.I
2
1
2
2
1500
2
2
2
800
U.I
HMG
400
200
100
50
25
0
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
M
CAS 13
1 CURETAGE & MTX
2 MTX

- CAS 13 -

1976. Maternité B

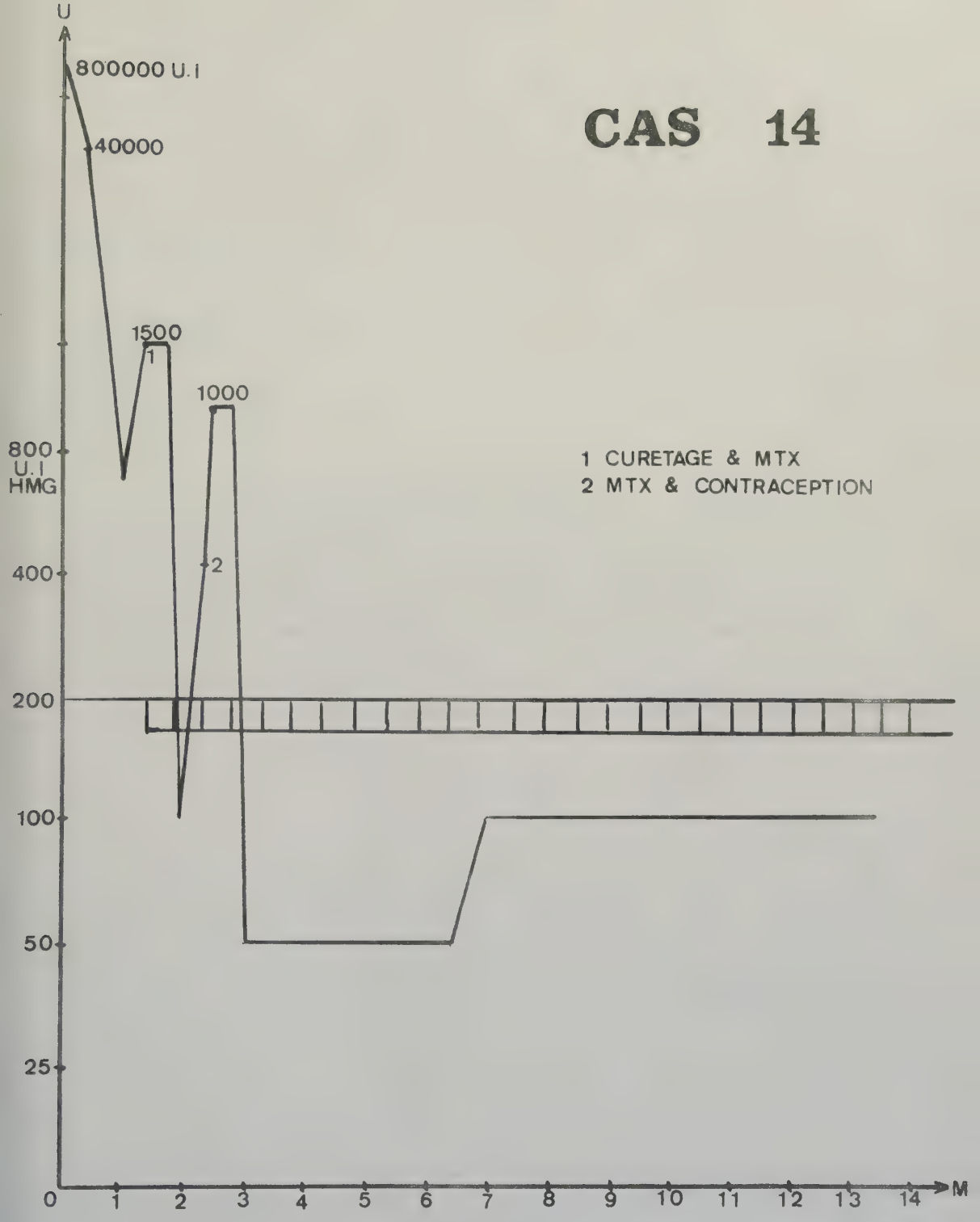
Madame BUC, 22 Ans.

- Primipare :

. Elle présente à 2 Mois 1/2 de grossesse des métrorragies et des contractions. Le test biologique est positif à 200 000 U lapine. Elle expulse alors des vésicules môlaires, on complète l'évacuation utérine par un curetage aspiratif. Les taux de gonadotrophine chutent à 15 000 UR mais s'y maintiennent pendant un mois. L'utérus est augmenté de volume, l'ovaire droit gros, douloureux ; il existe des métrorragies. On fait un deuxième curetage qui ne ramène que des débris.

La malade est alors hospitalisée dans le service pour une chimiothérapie.

La chimiothérapie est prescrite, 1er jour 15 mg I.V. puis selon le schéma d'AMIEL : le Méthotrexate est donné en intra-musculaire 2 fois par semaine pendant 6 semaines. On débute à 20 mg intra-musculaire 2 fois par semaine, puis 25 mg I.M. 2 fois par semaine (kystes ovariens, T.I. : 1500), 30 mg I.M. 2 fois par semaine. On observe alors une leucopénie à 2900 42 % P.N. qui s'arrangera avec l'arrêt du traitement. Le lutéonosticon est alors inférieur à 100 UI HMG, les taux de gonadotrophines restent stables.


U
800000 U.I
40000
1500
1
1000
800
U.I
HMG
400
2
200
100
50
25
0
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
M
1 CURETAGE & MTX
2 MTX & CONTRACEPTION

CAS 14

- CAS 14 -

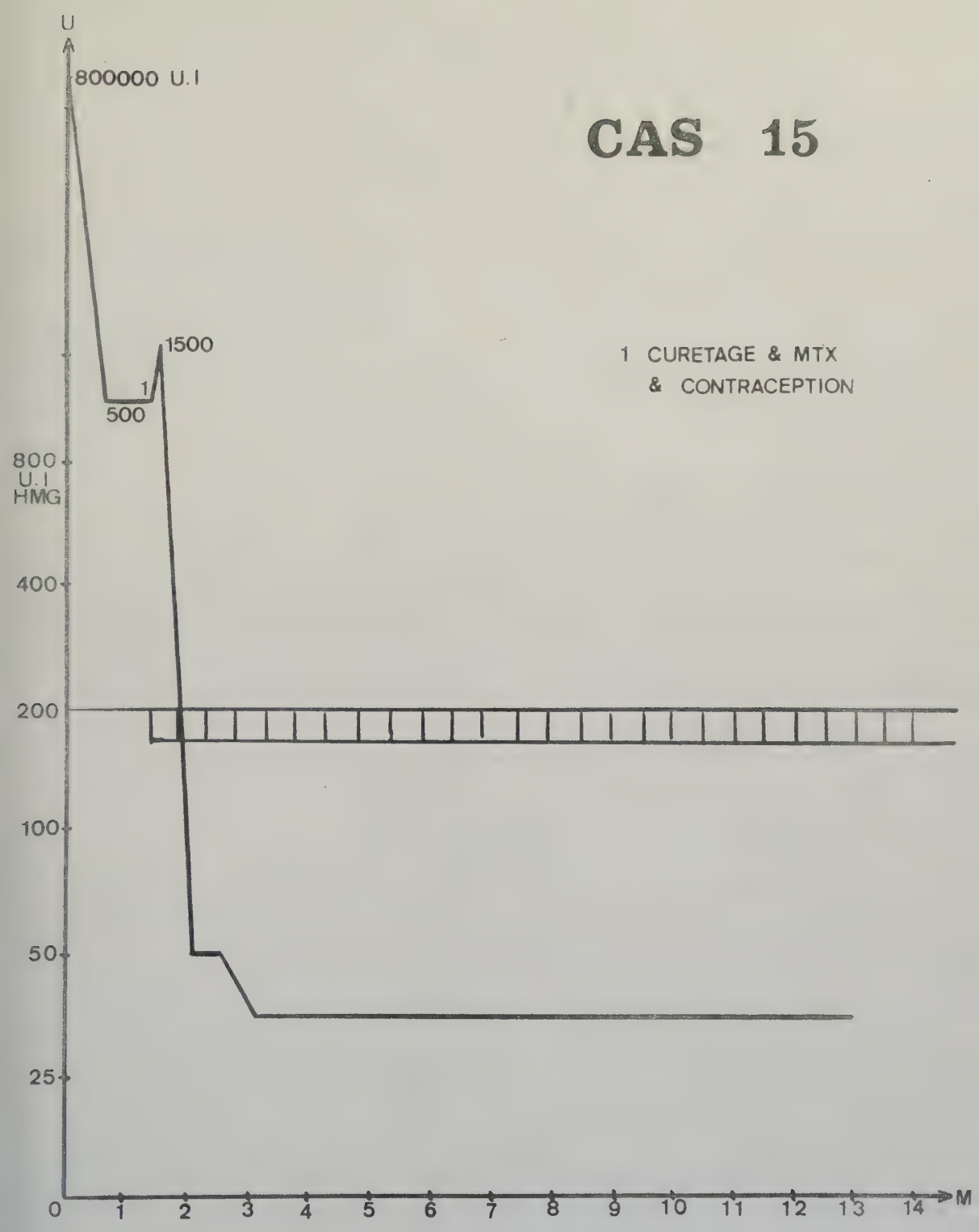
1974. Maternité B

Madame MAR, 22 Ans.

- Primipare

. Entre dans le service a 2 mois de grossesse pour des métrorragies. L'utérus est de volume plus important que l'âge présumé de la grossesse ; le col est postérieur fermé. La patiente présente quelques vomissements. Le taux des prolans est à 800 000 UI HCG. Le curetage aspiratif et l'histologie confirment le diagnostic de môle. On observe une chute du taux des gonadotrophines, suivie d'une ascension. La patiente est alors traitée par le méthotrexate : 1er jour 15 mg I.V. puis 4 jours en I.M. 10 mg matin et soir.

Une deuxième cure est prescrite devant une nouvelle ascension des prolans. Les taux d'HCG vont se stabiliser au-dessous de 100 UI HMG et rester stables. L'évolution est normale. Trois mois après la fin de la surveillance, ascension des prolans, nouvelle grossesse qui évoluera jusqu'au terme avec la naissance d'un enfant normal.


U
800000 U.I
CAS 15
1500
1
500
1 CURETAGE & MTX
& CONTRACEPTION
800
U.I
HMG
400
200
100
50
25
0
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
M

- CAS 15 -

1973. Maternité B

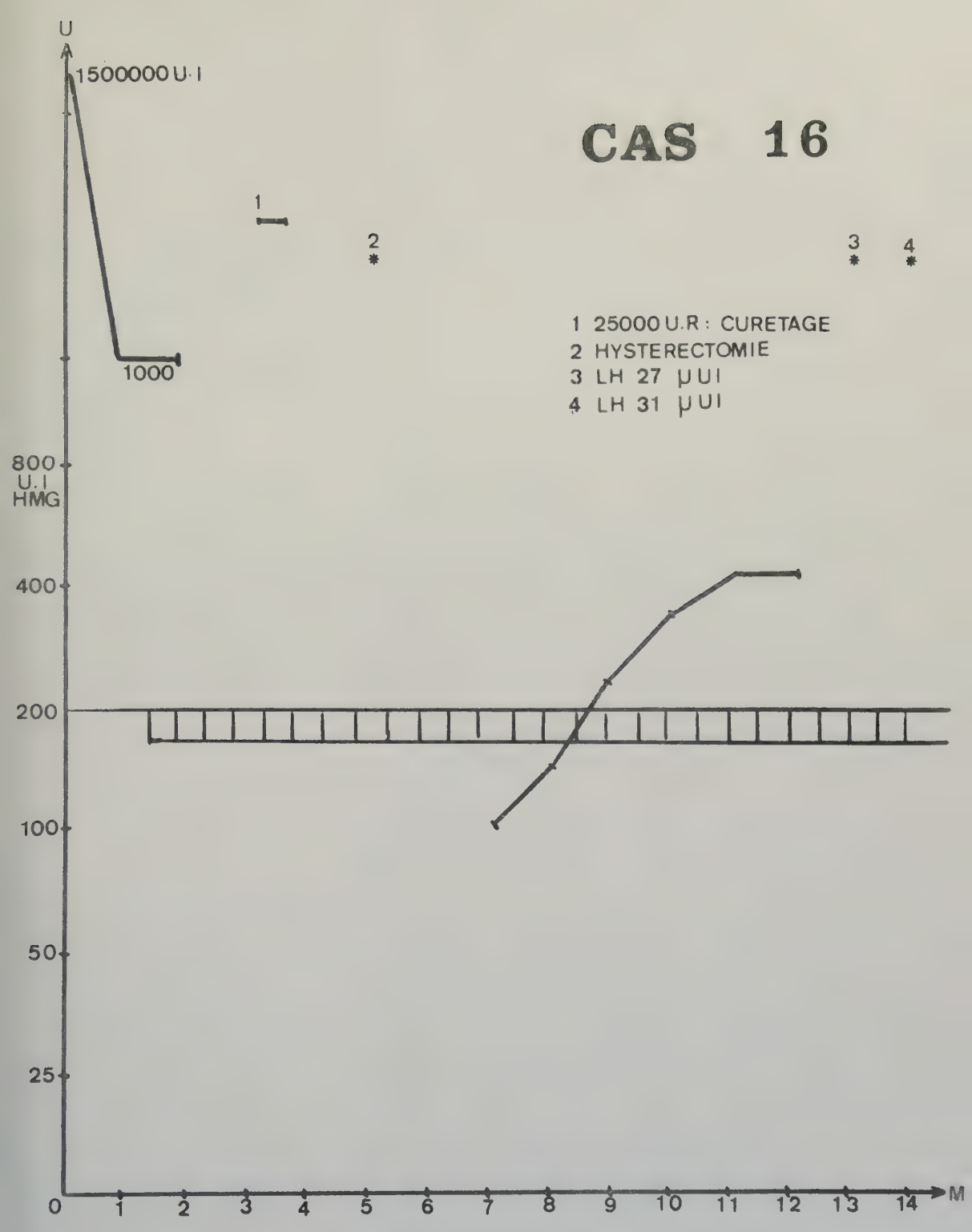
Madame NIJ, 37 Ans.

- 4 grossesses : 2 normales, 2 avortements.
- 1973, 5eme grossesse actuelle. :

. A 1 mois 1/2 de grossesse elle présente des métrorragies accompagnées d'un syndrome toxique (céphalées, nausées, augmentation de la tension artérielle). Les prolans sont à 200 000 UI HCG.
Le curetage et l'histologie confirment le diagnostic de môle.
Les taux d'HCG descendent à 500 UI HCG et s'y maintiennent.
On traite alors par le méthotrexate. (1er jour 15 mg I.V., puis 10 mg I.M. pendant 4 jours matin et soir). Les taux d'HCG chutent au-dessous de 100 UI HMG et s'y maintiennent.

L'évolution est alors normale.

CAS 16


U
A
1500000 U.I
1000
1
2
3
4
1 25000 U.R : CURETAGE
2 HYSTERECTOMIE
3 LH 27 µUI
4 LH 31 µUI
800
U.I
HMG
400
200
100
50
25
0
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
M

- CAS 16 -

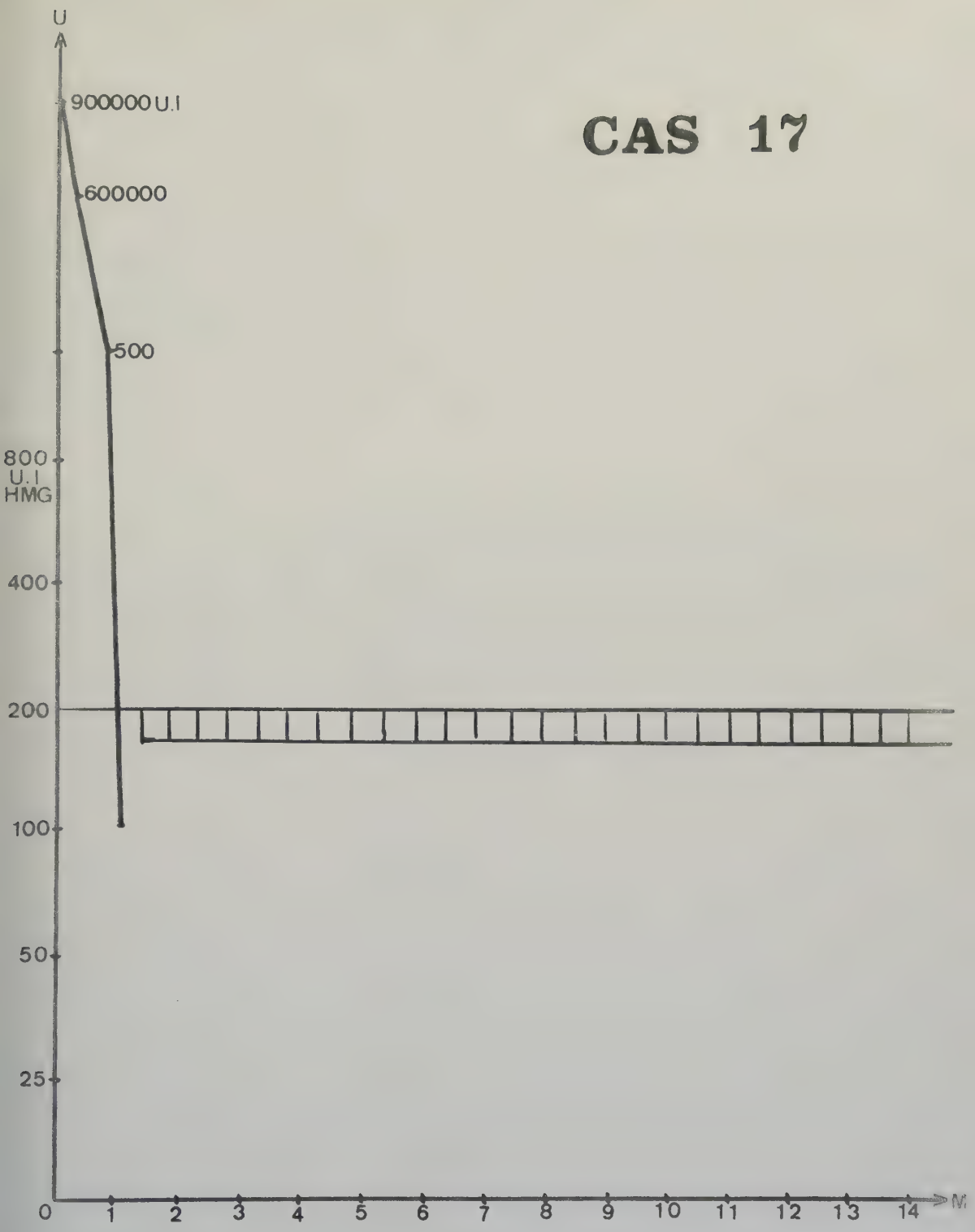
1974. Observation due à l'obligeance du Docteur Poirier. A.

Madame TAT, 24 Ans.

- Primipare :

. Elle entre dans le service à 2 mois de grossesse pour des métrorragies et expulsion de vésicules môlaires. On pratique un curetage évacuateur. 15 jours après les taux d'HCG sont à 1000 UI HCG. Puis cette patiente ne sera plus suivie dans le service mais nous avons connu l'évolution de sa maladie. 3 mois après le curetage les prolans sont à 25 000 UR. La malade alors sous contraceptif on élimine une grossesse, un deuxième curetage ramène des vésicules môlaires. On propose à la patiente une chimiothérapie qu'elle débute mais refuse de poursuivre. Devant la persistance de taux élevés 25 000 UR chez cette femme qui refuse tout traitement médical, une hysterectomie totale est pratiquée et l'anatomo-pathologiste répond : (Dr CARLES) "persistance d'éléments trophoblastiques dans la paroi utérine pouvant expliquer le taux élevé de prolans, mais sans image de dégénérescence chorioépithéliomateuse". Après l'hysterectomie, chute des taux d'HCG à 100 UI HMG puis réascension à 250, 300 , 500 UI HMG. Taux de ménopause ? Les dosages radio-immunologiques de LH (27m UI par millilitre) et de HCG (absence de HCG) permettent d'éliminer une évolution maligne. La surveillance se termine sans aucun problème.

CAS 17


U
900000 U.I
600000
500
800
U.I
HMG
400
200
100
50
25
0
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
M

- CAS 17 -

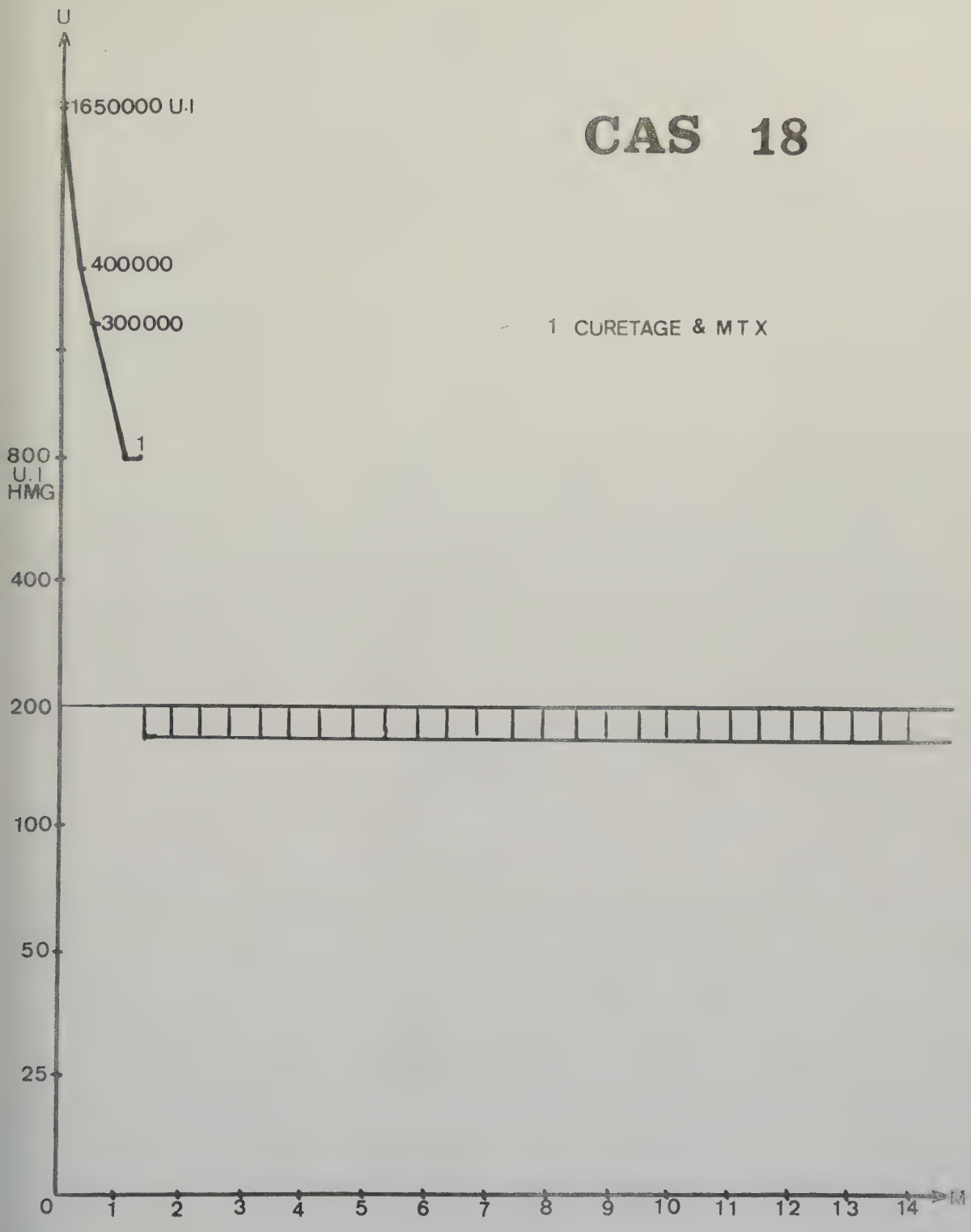
1974. Maternité B

Madame GAL, 23 Ans.

- 1ère grossesse normale.
- 1974, grossesse actuelle :

. Elle présente à 2 mois 1/2 des métrorragies, l'utérus est plus gros que ne le voudrait l'âge de la grossesse. Le taux des prolans est à 900.000 UI. Le curetage et l'histologie confirment le diagnostic de môle. Un mois après les taux de gonadotrophines sont à 100 UI HMG. Cette patiente n'est pas revue dans le service, et suivie semble t'il dans un autre département.

CAS 18



1 CURETAGE & MTX

- CAS 18 -

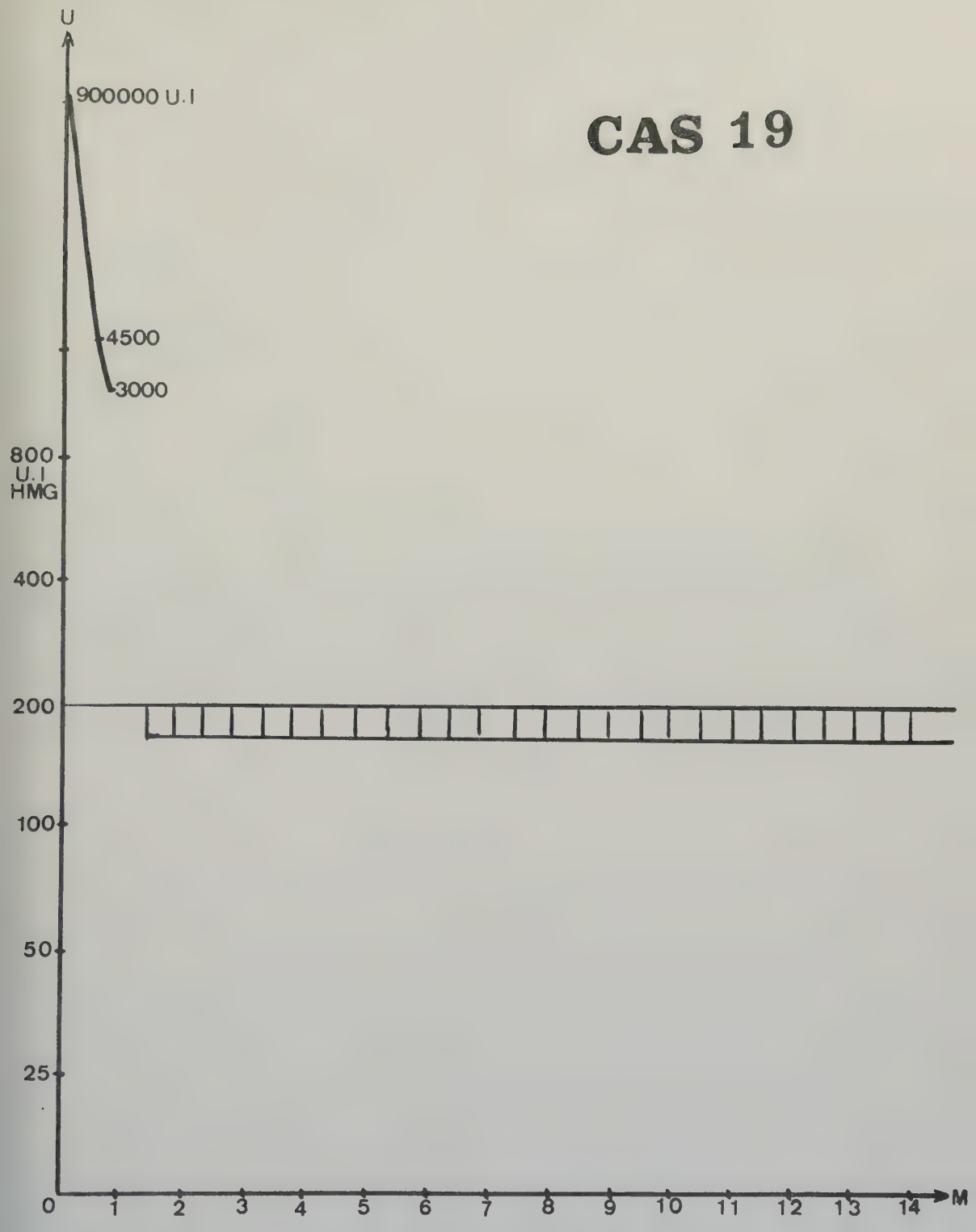
1974. Maternité B

Madame PAJ, 19 Ans.

- Primipare :

. A 2 mois 1/2 de grossesse elle entre dans le service pour des métrorragies. Le volume utérin est supérieur à celui d'une grossesse de 3 mois et augmente rapidement en 15 jours. Les prolans sont à 1 650 000 UI HCG. Le curetage et l'histologie confirment le diagnostic de môle non dégénérée. Un mois après la malade est hospitalisée pour des métrorragies. Les taux d'HCG sont à 800 UI HMG. Le curetage ne ramène que des débris nécrotiques. On traite alors par méthotrexate, mais cette patiente ne sera pas revue dans le service.

CAS 19


U
900000 U.I
4500
3000
800
U.I
HMG
400
200
100
50
25
0
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
M

- CAS 19 -

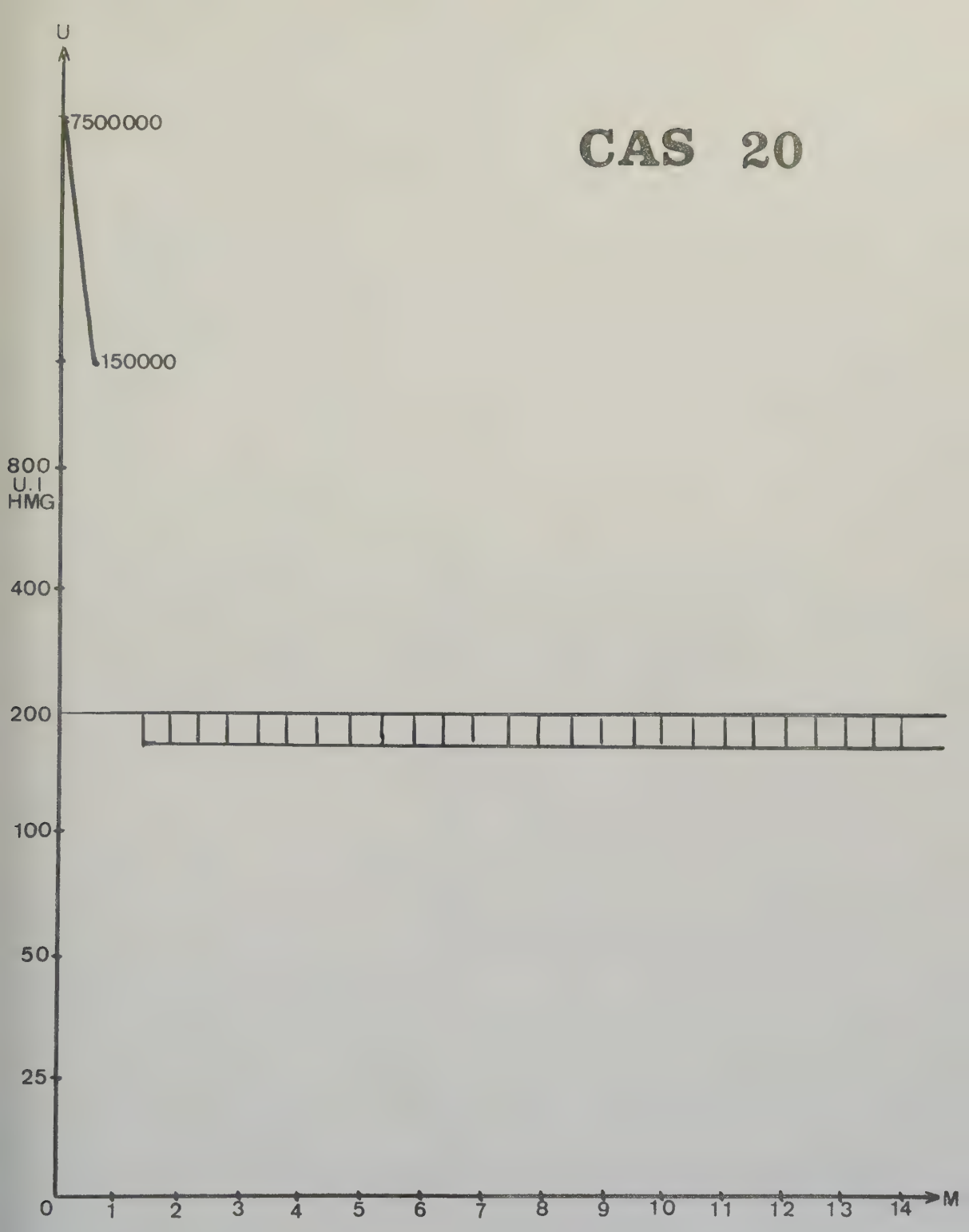
1974. Maternité B

Madame BOS, 36 Ans.

- 1964, première grossesse, avortement à 2 mois 1/2.

- 1974, grossesse actuelle. :

  . A 3 mois 1/2 de grossesse cette patiente est hospitalisée dans le service car elle présente des métrorragies, des contractions, les prolans sont à 900.000 UI HCG. Le curetage confirme le diagnostic de môle. Une semaine après les prolans sont à 3000 UI HCG. Cette patiente est alors suivie hors du service.


U
7500000
150000
800
U.I
HMG
400
200
100
50
25
0
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
M

CAS 20

- CAS 20 -

1975. Maternité B.

Madame PAT, 19 Ans 1/2.

- 1974, première grossesse, accouchement prématuré.

- 1975, grossesse actuelle. :

. Elle entre dans le service à 2 mois de grossesse pour des métrorragies. L'utérus correspond à une grossesse de 4 mois 1/2. L'échographie confirme le diagnostic de môle. Les prolans sont à 7 500 000 UI HCG.

Quelques jours après les taux d'HCG sont à 150 000 UI HCG. Puis la patiente n'est plus suivie.

Elle est revue un an après à la consultation car elle débute une nouvelle grossesse, qui se termine par un avortement précoce.

C) RESULTATS - DISCUSSION

I - RESULTATS.

- Patientes ayant guéri spontanément :

dans 8 cas la disparition des signes cliniques et des prolans s'est effectuée dans un délai de 4 à 6 semaines après le curetage. Dans tous les cas au bout de 6 semaines les taux d'HCG étaient inférieurs à 100 UI HMG par litre ou par 24 heures.

Au cours de la surveillance aucune de ces patientes n'a présenté d'évolution maligne. Cette surveillance s'est arrêtée au bout d'un an, ces malades sont alors considérées comme guéries.

- Patientes traitées :

Traitement médical : 6 patientes ont été traitées par le méthotrexate, car les taux de gonadotrophines, 4 à 6 semaines après le curetage ont décru de façon manifeste mais néanmoins sont restés trop élevés (cas 10, 11, 15) soit la courbe décroissante a été suivie d'une remontée des gonadotrophines (cas 12, 13, 14). Les dosages toujours significatifs (cas 10 entre 400 et 800 UI HMG et cas 11, 12, 13, 14, 15 supérieurs à 500 UI HCG) ont permis d'instaurer immédiatement un traitement.

Le traitement par le méthotrexate est précédé d'un curetage qui n'a ramené des vésicules que dans un cas. Le méthotrexate a été le seul cytostatique employé : dans 5 cas selon le schéma de HERTZ et LI, dans un cas selon le schéma d'AMIEL. Le nombre de cures en moyenne a été de 2. La deuxième cure a été pratiquée dans deux cas (10, 11) comme cure de consolidation 15 à 20 jours après la première bien que les taux de prolans soient redevenus normaux, mais l'examen gynécologique révèlait encore des signes positifs (kystes ovariens, utérus augmenté de volume). Dans les autres cas pour la persistance d'un taux encore trop élevé de gonadotrophine. Pour le cas N° 14 on observe une chute après la première cure de méthotrexate à 100 UI HMG et une réascension à 400 UI HMG et des signes cliniques positifs, on fait alors une deuxième cure de méthotrexate. Le cas N° 13 a été traité selon le schéma d'AMIEL.

Nous n'avons noté que deux cas d'intolérance au méthotrexate ; elle s'est manifestée par une chute des cheveux, une leucopénie régressant spontanément (cas 13) après arrêt du traitement.

. Traitement chirurgical :

Deux patientes ont été traitées chirurgicalement cas N° 9 hysterectomie et ovariectomie chez une femme préménopausique, cas N° 16 hysterectomie et ovariectomie pratiquées hors du service pour la persistance d'un taux élevé de gonadotrophine chez une femme refusant le traitement médical.

II - DISCUSSION

a) du schéma thérapeutique

- la persistance de gonadotrophine contrôlée par dosages hebdomadaires 4 à 6 semaines après le curetage entraine chez nos patientes une sanction thérapeutique. Après un deuxième curetage on instaure la chimiothérapie.

Nous avons traité 6 patientes sur 16 suivies, 2 d'entre elles sont venues de l'extérieur pour une chimiothérapie. Le méthotrexate est le seul cytostatique que nous ayons utilisé. Aucune intolérance majeure ne s'est manifestée au cours des traitements sauf dans deux cas par une chute des cheveux en fin de traitement et dans l'autre par une leucopénie inquiétante.

Dans cinq cas nous avons utilisé le schéma thérapeutique de HERTZ et LI, cures intermittentes de 5 jours, à raison de 20 mg par jour par voie parentérale. La dose totale ne dépasse pas 100 mg, on respecte un délai de 10 à 20 jours entre les cures.

Dans un cas nous avons prescrit le méthotrexate selon le schéma d'AMIEL, à raison de 0,6 mg par KG en intra-musculaire, 2 fois par semaine, pendant 6 semaines. Les résultats quelque soit le schéma thérapeutique semblent identiques si ce n'est une décroissance des taux de HCG un peu plus lente avec le deuxième protocole.

- Autre schéma thérapeutique :

Mais le délai observé avant traitement est différent selon les auteurs. BAGSHAWE et ses collaborateurs observent un délai de 6 mois pour la disparition d'H.C.G., seulement chez les patientes qui ne présentent pas de métastases et qui ont des taux inférieurs à 25 000m UI par ml un mois après le curetage. Ils ne traitent ainsi que 5 % des cas, taux qui correspond pour eux au risque d'évolution maligne de la maladie trophoblastique. La surveillance se fait sur 2 années, mais le problème d'une résistance au traitement, ce délai atteint, peut se poser, et le risque d'une évolution maligne est très important.

La chimiothérapie systématique d'emblée pour tous les cas au moment du curetage semble peu satisfaisante car la contrainte de la surveillance est identique et la prévention non absolue. Le traitement n'est pas inoffensif et peut entrainer des résistances ultérieures à la chimiothérapie en cas de dégénérescence maligne.

Le délai de 4 à 6 semaines observé pour qu'il n'y ait plus de gonadotrophines amène à traiter probablement des patientes dont la guérison spontanée est retardée. Les auteurs qui observent ce délai traitent 15 à 20 % des môles. Il nous semble que ce protocole permet en toute sécurité de sélectionner les patientes à traiter et celles à ne pas traiter, qu'il évite de laisser une malade avec des taux élevés de gonadotrophines, d'en ignorer la signification et le devenir. En traitant précocément on évite des résistances au traitement médical, résistances qui peuvent entrainer une escalade thérapeutique préjudiciable à l'avenir obstétrical de ces patientes.

En traitant précocément, on s'attaque à un volume tumoral bien diminué ; le traitement est donc plus sûr et moins lourd.

b) de la prescription d'une contraception

La prescription d'une contraception facilite la surveillance de la maladie trophoblastique. Nous n'utilisons pas de dispositif intra-utérin sur ces utérus fragilisés. Nous avons prescrit un contraceptif oral dans tous les cas, sauf pour le cas N° 13 et bien sur chez les patientes hysterectomisées.

Le blocage de l'ovulation par l'inhibition des sécrétions cycliques de FSH et surtout de LH minimise l'interférence de LH dans le dosage d'HCG et permet d'éliminer le diagnostic de grossesse devant une ascension des taux de gonadotrophine.

Le choix du contraceptif : nous avons choisi le stédiril parce qu'il est bien supporté dans la majorité des cas et qu'il offre une grande sécurité au point de vue contraception. C'est un contraceptif utilisant la méthode combinée, il se compose de norgestrel 0,50 mg et d'ethinyl-oestradiol 0,05 mg. Selon MIDGLEY l'action de l'ethinyl-oestradiol est la suivante : disparition du pic de FSH, taux de base constant, disparition du pic de LH, inconstante, mais baisse progressive.

Le norgestrel (18 méthyl norethistérone) fait partie des dérivés de la nortestostérone. C'est un progestatif de synthèse. Au niveau de l'axe hypophyso-ovarien (MAGHUSSI et MARKS) il inhibe et supprime les pics de LH et FSH et entraine un abaissement progressif des taux de base : donc une action combinée sur FSH et LH par action sur les centres hypotalamiques et essentiellement sur les noyaux cycliques. L'action des oestrogènes de synthèse se fait donc au niveau de FSH, des progestatifs de synthèse, au niveau de LH. A la longue ils agissent sur les noyaux toniques. Les taux de base des gonadotrophines (LH) chez les patientes sous stédiril, détectés par le lutéonosticon sont entre 25 et 50 UI HMG.

On peut aussi utiliser comme contraceptif des progestatifs seuls (DIGNAM et A.F. PARLOW). Les taux de base de LH sont alors de 25 m UI/ml ; pour ces taux les auteurs affirment qu'il n'y a pas d'H.C.G. Ce taux correspond à 50 UI HMG du dosage par le lutéonosticon.

c) des moyens de surveillance :

Après le curetage nous pratiquons la surveillance biologique hebdomadaire, les taux étant encore élevés, nous utilisons indifféremment les techniques biologiques (Rana sensibilité à 2000 UI) ou les techniques immunologiques de diagnostic de grossesse (limite de sensibilité : 1000 UI HCG) -42-.

Lorsque la sensibilité de ces tests devient insuffisante, en raison de la décroissance d'HCG, nous utilisons l'immuno-titrage. Les dosages se répètent toutes les semaines jusqu'à ce qu'il n'y ait plus d'H.C.G. Nous entrons alors dans la surveillance proprement dite. Pour le dépistage d'une évolution maligne nous avons systématiquement utilisé l'immunochimie, nous n'avons que dans des cas particuliers fait appel aux radio-immunodosages de la sous-unité β .

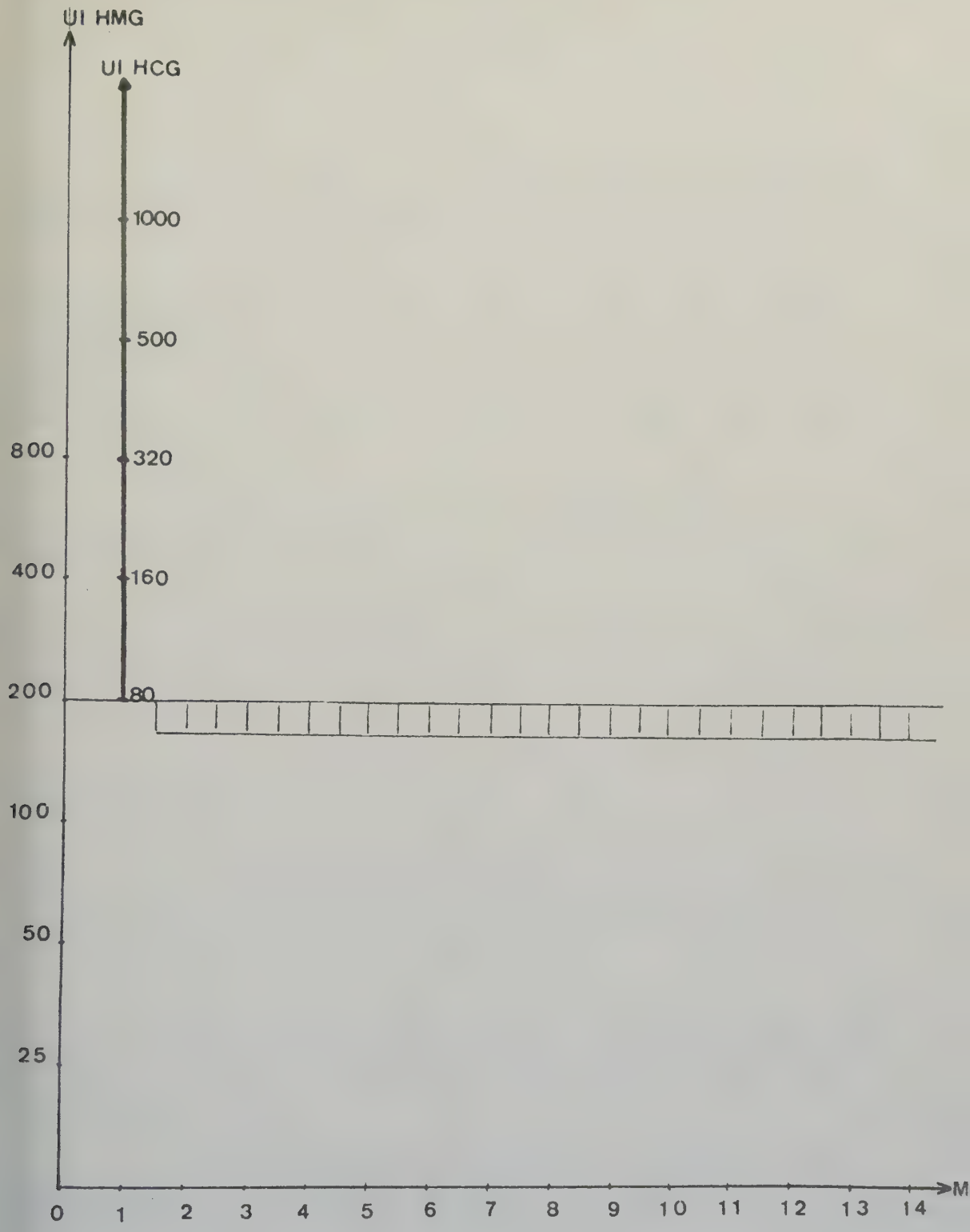
Nous avons vu qu'un taux de 50 UI HMG correspond à des taux de LH d'une femme sous contraceptif et qu'il n'y a alors pas d'HCG. Mais nous nous sommes aperçus qu'il existait chez les malades ayant une évolution favorable de leur affection de nombreuses fluctuations des taux entre 25 et 200 UI HMG. Ces variations sont d'autant plus nettes que le lutéonosticon n'est pas un dosage mais un titrage. L'expérience de ce titrage a fait que nous avons fixé à 200 UI HMG la limite supérieure de la normale.

Pour les taux de 200 UI HMG et immédiatement supérieurs donc compris entre 200 et 400 qui laissent subsister un doute, un contrôle 8 jours après, s'impose. Dans tous les cas il nous a permis de résoudre le problème posé (cas 3 entre 100 et 200, tout au long de l'évolution).

Si les taux sont constamment supérieurs à 200 UI HMG on suspecte alors une évolution maligne, l'ascension des taux ne manquera pas de la signifier.

L'obtention d'un titrage élevé n'entraine pas immédiatement une sanction thérapeutique. Par contre il nous impose un nouveau contrôle biologique, s'il est élevé, on traitera. Deux cas ont présenté au cours de la surveillance une brusque ascension des taux alors que ces patientes étaient sous contraceptifs (cas 2 et 7, pic à 400 UI HMG).

Le contrôle du titrage 8 jours après a montré un retour des taux à la normale. Donc ne jamais traiter sur un seul titrage car le problème de la spécificité du dosage est alors posé ; certains facteurs nous l'avons vu perturbent le test, tels que les détergents, le sang, les fortes albuminuries et bactériuries et bien sûr l'interférence de LH.


UI HMG
UI HCG
1000
500
800
320
400
160
200
80
100
50
25
0
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
M

Dans les cas 1, 2, 11 on a observé à l'arrêt du contraceptif une ascension des taux, les contrôles ultérieurs rassurants font penser qu'il s'agit de pics de LH.

Chez les patientes ayant subi une intervention chirurgicale, dans un cas, N° 9, les taux sont restés inférieurs à 200 UI HMG par contre dans un autre cas (cas 16) l'ascension progressive des taux jusqu'à 400 UI HMG nous a fait recourir au dosage radio-immunologique de LH et de la sous-unité HCG. Ces dosages rassurants (LH 27 et 31 m UI par ml et absence de HCG) posent là encore le problème de la spécificité du dosage.

En fonction des résultats apportés par l'immuno-titrage urinaire dans la surveillance des grossesses môlaires on peut déduire :

- que pour les taux inférieurs à 200 UI HMG par litre ou par 24 heures il n'y a pas de gonadotrophine chorionique et que la maladie évolue favorablement. C'est la répétition des titrages et leur stabilité qui nous permet d'affirmer cela.

- que pour les taux supérieurs à 200 UI HMG il faut contrôler 8 jours après par l'immuno-titrage. Si les taux sont de nouveau supérieurs à 200 UI HMG et qu'il existe une ascension par rapport au titrage précédent il faut traiter. Si ce deuxième contrôle donne un résultat dont l'interprétation est difficile il faut recourir au dosage radio-immunologique de la β HCG. Par contre si les taux sont de nouveau inférieurs à 200 UI HMG nous continuons la surveillance habituelle.

Chez les patientes traitées chirurgicalement et surtout ovariectomisées nous pensons qu'il est préférable du fait de l'interférence de LH hypophysaire dans le titrage, de s'adresser au dosage radio-immunologique de la sous-unité β .

Le dosage d'HCG régulièrement et longtemps poursuivi constitue l'élément essentiel du diagnostic et du pronostic d'une évolution maligne.

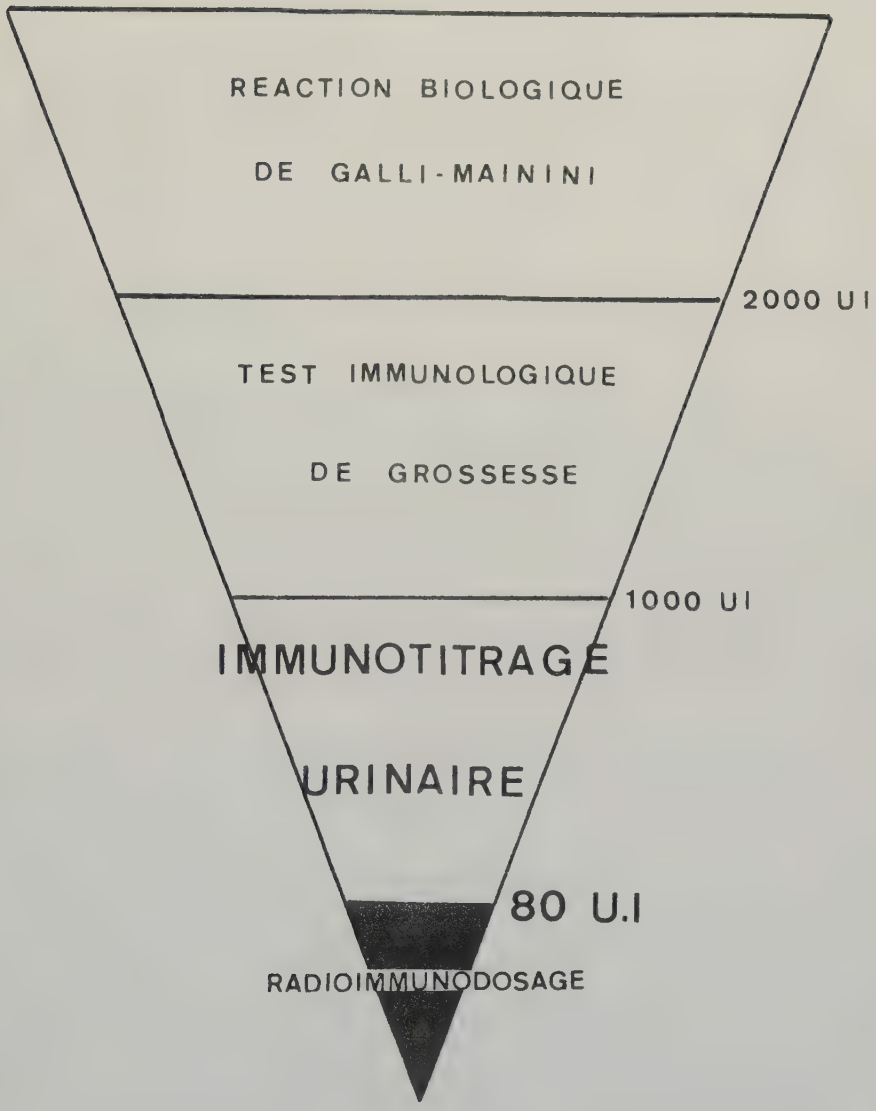
L'immuno-titrage de l'HCG utilisé systématiquement chez nos patientes dans la surveillance des grossesses môlaires nous a permis en abaissant le seuil de détection de la gonadotrophine, de suivre avec précision l'évolution des taux d'HCG et de détecter précocement une nouvelle ascension de ceux-ci. Nous avons utilisé cette technique car elle est sensible, reproductible, fiable, rapide, et facilement renouvelable. Il faut noter cependant ses limites : limite de la sensibilité (immunité croisée avec LH et sensibilité 25 UI HMG), limite de sa spécificité. Dans les rares cas où un problème de spécificité s'est posé, malgré la répétition des titrages nous avons eu recours aux radio-immunodosages plasmatiques de la β HCG.

Cet immuno-titrage est réalisable par n'importe quel laboratoire. Certaines patientes ont échappé à une surveillance sérieuse car éloignées d'un centre hospitalier ou d'un laboratoire bien équipé. Nous pensons que cette technique permet une surveillance rigoureuse.

d) de l'organisation médico-sociale nécessaire

La surveillance des grossesses môlaires ne peut être faite sérieusement que si les malades comprennent la nécessité de se soumettre à des examens répétés et pendant longtemps. Trop de patientes encore échappent à toute surveillance. Il faut une bonne organisation médico-sociale liant l'hôpital, la malade et le médecin traitant pour que le protocole de surveillance soit réalisé. Grâce à la motivation des patientes, à l'information des médecins, à l'organisation des laboratoires, ceci est possible

CONCLUSION


REACTION BIOLOGIQUE
DE GALLI-MAININI
2000 UI
TEST IMMUNOLOGIQUE
DE GROSSESSE
1000 UI
IMMUNOTITRAGE
URINAIRE
80 U.I
RADIOIMMUNODOSAGE

CONCLUSION

-*-*-*-*-*-

Si l'examen clinique apporte des données utiles dans le diagnostic des grossesses môlaires il est souvent négatif au début de l'évolution maligne de la maladie trophoblastique. Seuls les dosages de la gonadotrophine permettent de la mettre en évidence..

Par rapport aux techniques biologiques ou immunologiques traditionnelles, la technique immunologique de titrage de la LH utilisée pour la détection d'HCG dans la surveillance de la maladie trophoblastique nous a permis d'abaisser le seuil de sensibilité dans la détection de la gonadotrophine chorionique et de traiter ainsi plus précocement nos patientes, le taux d'HCG trop élévé étant le seul signe d'une suspicion de malignité chez nos malades.

Ces patientes sont traitées médicalement grâce au méthotrexate ; le traitement chirurgical reste limité à quelques indications. Ceci permet de conserver la possibilité de grossesse ultérieure. Donc cet immuno-titrage nous apporte les éléments nécessaires :

- à la détection précoce d'une évolution maligne, permettant ainsi un traitement qui laisse à la patiente toutes ses chances de maternité.

- à la surveillance fine et sensible.

Nous avons utilisé cette technique pour :

- sa sensibilité de 25 UI HMG
- sa bonne reproductibilité
- sa rapidité d'exécution, à laquelle ne peuvent prétendre actuellement les techniques radio-immunologiques ;

rapidité moins utile dans la surveillance post-môlaire que dans le diagnostic précoce de grossesse normale ou extra-utérine

- sa simplicité d'exécution : on peut tester les urines sans concentration préalable de ces dernières.

- sa possibilité de la renouveler fréquemment du fait de sa rapidité et de sa simplicité.

Tout ceci en fait une technique fiable malgré l'immunité croisée liant HCG et LH. Ce facteur nous a conduit à fixer les limites de cette technique :

- limiter la sensibilité à 25 UI HMG alors que la technique peut atteindre 8 UI

- poser le problème de la spécificité du dosage qui n'a été que très exceptionnellement contestable et toujours résolu par un contrôle ultérieur.

Nous pensons que toute surveillance après une grossesse môlaire doit être réalisée par des techniques qui permettent de détecter des taux bas de gonadotrophines et de traiter ainsi précocement, donnant à la malade toutes les chances de guérison.

L'immuno-titrage réalisable par tout biologiste nous a apporté les éléments nécessaires à cette surveillance.

SERMENT

-=-*-=-*-=-

En présence des maîtres de cette Ecole, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les moeurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes Maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères, et s'ils devaient apprendre la médecine ou recourir à mes soins je les instruirai et les soignerai sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes. Si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Vu,
Le Président de l'Université de Bordeaux II :

J. LATRILLE

Vu, bon à imprimer,
Le Président de Thèse :
J.P. DUBECQ

Vu et permis d'imprimer
Bordeaux, le 31 Mai 1977
Le Chancelier des Universités :

R. PAULIAN

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. BAGSHAWE (K.D.) - Choriocarcinoma. The clinical biology of the trophoblast and its tumors.
Edward Arnold (Publishers) Ltd London 1969

2. BAGSHAWE (K.D.) - GOLDING (P.R.), ORR (A.R.)
Choriocarcinoma after hydatidiform mole
Studies related to effectiveness of follow up practice after hydatidiform mole.
Brit. Med. J. 1969, 3, 733 - 737.

3. BAGSHAWE (K.D.), WILSON (M), DUBLON (P) et coll.
Follow up after hydatidiform mole
Studies using radioimmunoassay for urinary chorionic gonadotrophin (HCG)
J. Obst. Gyn. Brit. Cwlth, 1973, 80 461-468

4. BAGSHAWE (K.D.) - Immunité et Immunothérapie chez les malades atteints de choriocarcinome trophoblastique.
Schweiz. Med. Wschr 1972, 102, 33, 1161-1163

5. BOOG (G) - L'échographie ultrasonique en pratique obstétricale.
Thèse Strasbourg 1969 N° 161

6. BREWER (J.I.), TOROK (E.E.), WEBSTER (A) et coll.
Hydatidiform mole ; a follow up regimen for identification of invasive mole and choriocarcinoma and for selection of patients for treatment.
Amer. J. Obstet. Gynec. 1968, 101, 557-563

7. CHAN (D.P.C.) - The natural histology of choriocarcinoma
p - 37 in "choriocarcinoma"
U I C C monograph. series vol. 3 1967

8. DELVOYE et ROBYN (C) - Prevention des formes malignes de la maladie trophoblastique après une môle hydatiforme.
J. Gyn. Obst. Biol. Repro. 1974, 4, 267-293

9. DIGNAM (W.J.), PARLOW (A.F.) - Dosage de l'HCG dans la surveillance des malades au cours de la maladie trophoblastique.
Actualités gynécologiques 5e série 1974, 179-86

10. DONALD (I), ABDULLA (V) - Ultrasonics in obstetric and gynecology.
Brit. J. Radiol, 1967, 40, 6 - 11

11. DUBECQ (J.P.), RUFFIÉ (A), MAHON (R) - Utilisation du lutéonosticon pour le contrôle des suites de môle hidatiforme.
Journal gynécologie obstétrique. Tome I N° 5 Juillet Août 1972

12. DUMOULIN (J.G.), BAGSHAWE (K.D.) - Pregnancy following choriocarcinoma.
J. Obst. gyn. Brit. Cwlth 1963, 70, 1068

13. ENVARGA - SANTOS (C), QUINIO-POBLETE (A), SALAZAR (B) et coll. - Hydatidiform mole, prophylactic methotrexate and choriocarcinoma.
Seventh World Congress of obstetrics and gynaecology Moscou 1973 in Excerpta Medica N° 278 194

14. FOLSTEIN (D.P.), REID (D.E.) - Recent developments in the management of molar pregnancy .
Clin. Obstet. Gynec. 1967, 10, 313-322.

15. FRANCHIMONT P. - Sécretion normale et pathologique de la somatotrophine et des gonadotrophines humaines
Ed. Masson et Cie 1971

16. FRANCHIMONT P. - "Dosages des hormones hypophysaires somatotrope et gonadotrope et son application à la clinique".
Ed. Arscion de Bruxelles et Maloine de Paris 1967

17. GAMERRE (M), MARTIN (P) - La maladie trophoblastique : Surveillance et Conduite thérapeutique.
Rev. française gynec. 1975, 70, 11, 623-627

18. GOLDSTEIN (D.P.) - The Chemotherapy of gestational Trophoblastic disease
Principles of clinical management
J. Amer. Med. Ass. 1972, 220, 2, 209-213

19. GOLDSTEIN (D.P.) - Five years' experience with the prevention of trophoblastic tumors by the prophylactic use of chemotherapy in patients with molar pregnancy.
Clin. Obstet. Gynec. 1970, 13, 945-961

20. GOLDSTEIN (D.P.) - Prophylactic chemotherapy of patients with molar pregnancy.
Obst. Gynec. 1971, 38, 817-822

21. GOLDSTEIN (D.P.), WINIG (P), SHIRLEY (R.L.) - Actinomycin D as initial therapy of gestational trophoblastic disease. A reevaluation.
Obst. Gynec. 1967, 98, 71-78

22. HAMMOND (C.B.), PARKER (R.T.) - Diagnosis and treatment of trophoblastic disease.
Obst. Gynec. 1970, 35, 132-143

23. HAMMOND (C.B.), BORCHERT (L.G.), TYREY (L) - GREASMAN (W.T.) and PARKER (R.T.)- Good and Poor prognosis.
Amer. J. Obstet. Gynec. 1973 115, 4, 451-457

24. HERTIG (A.T.) - Hydatidiform mole and choriocarcinoma.
Progress in gynecology 1950 Vol. 2

25. HERTIG (A.T.) - SHELDOW (W.H.) - Hydatidiform mole a pathologico-clinical correlation of 220 cases.
Amer. J. Obstet. Gynec. 1947, 53, 1-36

26. HERTZ (R) Eight years experience with the chemotherapy of choriocarcinoma and related trophoblastic tumors in women p. 66 in choriocarcinoma U I C C monograph series vol. 8, 1967

27. JOHNSON (J.C.), LLORENS (A.S.) Angiographic demonstration of persistent trophoblastic disease.
Amer. J. Obstet. Gynec. 1971, 111, 305-306

28. LATHROP (J.C.), FRATES (R.E.) - Selective ovarian angiography in trophoblastic disease. Obstet. Gynec. 1970, 35, 844-851

29. LEVIS (S) - Le diagnostic par les ultra-sons en gynécologie et en obstétrique. Bull. Soc. Roy. Belge Gyn. Obst. 1969, 38, 7.

30. LEVIS (S). Le diagnostic ultrasonique en gynécologie et obstétrique. MASSON et Cie Ed. Paris. 1972

31. LEWIS (Jr J), GORE (H), HERTIG (A.T.) et coll. Treatment of trophoblastic disease. Amer J. Obstet. Gynec. 1966, 96, 710 - 722

32. MATHE (G.), SCHWARZENBERG (L), AMIEL (J.C.) et coll. La recherche opérationnelle en chimiothérapie et stratégie du traitement des cancers. Bull. Mem. Soc. Med. Hôp. Paris, 1968, 119, 133.

33. MICHELON (B), WALLON (M), CHARLIER (M) - Dosages plasmatiques de la gonadotrophine chorionique, de la progesterone, et de la 17 hydroxyprogesterone en période post-ovulatoire et en début de grossesse in R Scholler "Exploration hormonale de la grossesse" Symposium international Paris/Fresnes Octobre 1973 Ed. SEPE Paris p. 213-224

34. MIDGLEY (A.R.), JAFFRE (R.B.), J. Clin. Endocr. Metab. USA 1966, 26, N° 16 1375

35. MIN CHINLI, HERTZ (R), SPENCER (D.B.) - Effect of methotrexate therapy upon choriocarcinoma and chorio adenoma. Proc. Soc. Exp. Biol. 1956, 93, 361

36. ODELL (W.D.), ROSS (G.T.), RAYFORD (P.L.) J. Clin. Invest. 1967, 46, 248

37. OERTC Fourth meeting of the OERTC cooperative group of choriocarcinoma. Paris June 1973

38. PUJALTE (A) - Intérêt des Examens échographiques en pratique obstétricale.
Thèse Méd. Lyon 1972 N° 288

39. ROGER (M) - Dosages plasmatiques - valeur de référence hormones gonadotropes.
Fondation de recherche en hormonologie.

40. ROULET (J.F.) - hormone chorionique somatomammotrophique dans les grossesses normales et pathologiques.
Thèse Méd. Bordeaux. 1976 N° 146

41. RUFFIE (A) - Technique de diagnostic très précoce de la grossesse au cours des traitements par les inducteurs chimiques de l'ovulation.
Feuillets de Biologie 1972 Vol. XIII N° 65

42. RUFFIE (A) - "Thèse de Doctorat en Médecine"
La gonadotrophine chorionique
inhibition à l'étude de ses propriétés immunologiques et à leurs applications
Bordeaux 1966

43. SCHUURS AH.W.M. Acta Endocr. (Kbh)
1967, 119.129.

44. SHEER (K.I.), GOLDSTEIN (D.P.) - An alternative in trophoblastic disease follow up.
Amer J. Obstet. Gynec. 1972, 114, 838-840

45. TESCHER (M), BARBIER (M.C.) - L'hormone chorionique somatomammotrophique (HCS)
Intérêt de son étude en pathologie gravidique
Rev. Prat. 1974, 24, 4147-4158

46. VAITUKAITIS (J.L.), BRAUNSTEIN (G.D.), ROSS (G.T.)
A radioimmunoassay which specifically measures human chorionic gonadotrophin in the presence of human luteinizing hormone.
Am. J. Obstet. Gynec. July 15 1972, 113, 751-758

47. WIDE (L), GEMZELL (C) - Acta Endocr. 1962, 39, 539

LES UNITES DE DOSAGE DES GONADOSTIMULINES

Biologiques - Internationales

Immunologiques

Par le passé, à chaque type de réaction biologique était attaché une unité : unité souris, unité lapine, unité rana.

L'unité "animal" était la dose de substance capable d'induire une réponse biologique chez 50 % du lot de plusieurs animaux testés.

A titre d'exemple on conçoit alors que la sensibilité de la réaction de Galli-Mainini soit de 500 UR/Litre dans la mesure où l'on ne peut injecter au maximum que 2 ml de liquide biologique à tester, dans le sac lymphatique dorsal d'une rana esculenta. Si 2 ml de sérum engendrent une réponse biologique positive chez 50 % des animaux testés c'est que ces 2 ml contiennent une unité biologique rana ; un litre de liquide contient donc 500 U. Rana.

Afin de disposer d'un élément de comparaison entre les différentes méthodes, les utilisateurs furent conduits à définir une unité internationale biologique qui fait référence à un étalon pondéral. En 1938 la première U.I. de gonadotrophine correspond à 0,1 mg de la préparation standard obtenue par mélange de plusieurs extraits d'H.C.G. Le deuxième étalon international (2 I.S. HCG) fut établi en 1964 ; il est délivré en ampoules contenant chacune 5300 U.I. de H.C.G. il est 78 fois plus actif.
1 U.I. = 1,279 g d'H.C.G.
==========

L'O.M.S. prépare actuellement le troisième étalon international.

Actuellement on peut considérer que :

- 1 U. Lapine $\simeq$ 6 à 8 U.I
- 1 U. Rana $\simeq$ 4 à 8 U.I
- 1 U. Souris (Reiprich) $\simeq$ 1 U.I.

L'apparition des immuno-dosages a eu pour conséquence d'exprimer les résultats en unité immunologiquement active ou U immunologique pour la différencier nettement des réactions biologiques. En effet la partie de la molécule responsable de l'activité biologique n'est pas suivant les stimulines, forcément la même que celle responsable des réactions biologiques ; l'une de ces parties peut même être altérée sans que l'autre le soit.

La plupart des immuno-dosages sont étalonnés afin que :

1 U. Immunologiquement réactive = 1. U.I.

Donc pour les dosages urinaires nous disposons :

- d'un étalon international d'H.C.G. (2e international standard d'H.C.G.) préparation extraite de l'urine de femme enceinte. L'unité internationale est l'activité biologique contenue dans 1,279 mg de cet étalon.

- d'une préparation de référence de gonadotrophine extraite de l'urine de femmes ménopausées qui possèdent à la fois une activité FSH et LH (Second International Reference Preparation of Human Menopausal Gonadotrophin ou 2^{e} I.R.P. H.M.G.), une unité internationale LH et une unité internationale FSH sont les activités biologiques respectivement LH et FSH contenues dans 0,2295 mg de la deuxième I.R.P. H.M.G.

Principaux étalons disponibles actuellement :

Gonadotrophine préparation de références

	HCG	HLH	HFSH
urines	2^{e} IS HCG	2^{e} IRP HMG	2^{e} IRP HMG
	UI/24 H	UI/24 H	UI/24 H

Correspondance : 1 UI HCG = 2,5 UI HMG

Dosage plasmatique :

La situation est plus confuse, l'étalon international d'HCG convient parfaitement aux dosages plasmatiques bien qu'il soit d'origine urinaire, car ses propriétés immunochimiques ne sont pas différentes de celle de l'hormone circulante.

Par contre, la préparation internationale d'HMG n'est pas une bonne référence pour les dosages plasmatiques de FSH et de LH car ses propriétés immunologiques sont différentes de celle de l'hormone circulante. Plusieurs solutions sont possibles en l'absence provisoire d'un étalon international plasmatique. On utilise une hormone hypophysaire purifiée ou une préparation hypophysaire partiellement purifiée comme la préparation LER 907 ; on exprime les résultats en µg de cette hormone ou de cette préparation. Il est ensuite possible de convertir la valeur trouvée en m UI en tenant compte de l'activité biologique de la substance étalon exprimée par rapport à la deuxième IRP HMG, mais ceci n'est que provisoire car le comportement immunologique de ces préparations hypophysaires n'est pas absolument parallèle à celui des hormones contenues dans le plasma. Il est de plus en plus recommandé d'utiliser un pool de plasma de femme ménopausée dont les différentes dilutions serviront d'étalons, ce plasma pouvant être lui-même calibré biologiquement par rapport à la deuxième IRP HMG.

Préparations de références

	HCG	HLH	HFSH
Plasma	2^{e} IS HCG	HLH hypophysaire	HFSH hypophysaire
	m UI/ml	purifié µg/Ml	purifié µg/Ml
		LER 907 µg/Ml	LER 907 µg/Ml
		Plasma de ménopause	Plasma de ménopause

HCG O.M.S. stock urinaire 2 I.R.P. HCG 1 mg = 757 UI

Préparation actuelle 1 mg (- 66 000 UI immunologique
(- 13 500 UI biologique

3 IRP en cours

FSH O.M.S.

- 40 UI IRP^2 par ampoule - moitié FSH et moitié LH urinaire
  1 milligramme = 4,3 UI IRP^2

- LER 907 uniquement FSH (U.S.A.) hypophyse humaine
  1 milligramme = 20 UI IRP^2

- 69/104 MRC uniquement FSH (GB)
  une unité = 0,71 IRP^2

LH O.M.S.

- 40 UI IRP^2 par ampoule
- LER 907 1 mg = 60 UI IRP^2
- 69/104 MRC 1 U = 2,86 UI IRP^2
- 68/40 MRC

Préparation d'un étalon de sous-unité β HCG à l'essai
l'O.M.S. propose une UI = un

Correspondance des taux plasmatiques et urinaires :

SANG	UI 2 IRP HMG	URINES
5 - 15 m UI/ml	FSH	2 - 8 UI/L/24 H
5 - 20 m UI/ml	LH	lutéonosticon 10-40 UI/L/24
		R I 5 - 25
		30mUI/L/24

LORRAINE a montré qu'il y a une corrélation approximative entre les taux d'HCG urinaires et plasmatiques. Il y a à peu près un litre d'urine par 24 heures ; on estime qu'il y a la même quantité d'HCG dans l'urine de 24 heures que dans un litre de plasma : 100 UI HCG/Litre égale 100 U/Litre de plasma - correspond à 0,1 unité par ml ou 100 m U/ml.